Zur Wirkung eines Alpha-Amylase–Hemmstoffes (Tendamistat) auf postprandiale Blutglucose und intestinale Wasserstoffproduktion bei Typ–II–Diabetikern

Ulrich Günther Meckler

Frankfurt am Main 1984

Aus dem
Stadtkrankenhaus Hanau
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt
Medizinische Klinik II
(Direktor: Prof. Dr. med. W. F. Caspary)

Zur Wirkung eines Alpha-Amylase-Hemmstoffes (Tendamistat) auf postprandiale Blutglucose und intestinale Wasserstoffproduktion bei Typ-II-Diabetikern

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

Vorgelegt von

Ulrich Günther Meckler
aus
Feldkirch

Frankfurt am Main 1984

Dekan: Prof. Dr. med H. J. Müller
Referat: Prof. Dr. med. W. F. Caspary
Correferat: Prof. Dr. med. K. Schöffling
Correferat: Prof. Dr. med. H. Förster

Tag der mündlichen Prüfung: 7.8.1984

"Hat er schon seine Bohnen gegessen, Wozzeck?
Nichts als Bohnen! Nichts als Hülsenfrüchte!
Es gibt eine Revolution in der Wissenschaft!"

(Der Doktor in Alban Bergs Oper Wozzeck)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538120_0003

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	5
1.1.	Der glykämische Index	7
1.2.	Kohlenhydratgelierende Bestandteile	8
1.3.	Kinetische und hormonelle Einflüsse	10
1.4.	Mechanismen der Kohlenhydratresorption	11
1.5.	Der biologische Gehalt der Fasertheorie	14
1.6.	Die Rolle des Colon im Kohlenhydratstoffwechsel	17
2.	Amylase-Hemmstoffe	20
2.1.	Wirkprinzip der α-Amylase- und Glucosidase-Hemmstoffe	20
2.2.	Vorteile einer Hemmung der α-Amylase	22
2.3.	Chemische Beschreibung des α-Amylase-Hemmers	24
2.4.	Eigene Versuche	26
2.4.1.	Hypothesen	26
2.4.2.	Methodik	27
2.4.3.	Versuchsanordnung	28
2.4.4.	Zusammensetzung der Frühstücksarten	29
2.4.5.	Randomisierung	30
2.4.6.	Zeitdauer der Untersuchung	30
2.4.7.	Untersuchte Parameter	31
2.4.8.	Methodik der Messung	31
2.4.9.	Verträglichkeit	31a
2.4.10.	Untersuchte Patientengruppe	32
2.4.11.	Methodik der statistischen Berechnung	33

3.	Ergebnisse	34
3.1.	Einfluß der Kohlenhydratform auf den Blutglucoseverlauf	34
3.2.	Einfluß der Substanz auf den Blutglucoseverlauf	35
3.2.1.	bei einem Brotfrühstück	35
3.2.2.	bei einem Breifrühstück	38
3.3.	Der Einfluß der Kohlenhydratform auf die H_2-Atemluftkonzentration	40
3.4.	Der Einfluß der Substanz auf die H_2-Atemluftkonzentration	41
3.4.1.	bei einem Brotfrühstück	42
3.4.2.	bei einem Breifrühstück	43
4.	Diskussion	45
5.	Zusammenfassung	56
6.	Anhang 1: Signifikanzberechnungen für die Blutglucose	57
	Anhang 2: Signifikanzberechnungen für die H_2-Atemwerte	58
7.	Literaturverzeichnis	59
8.	Ehrenwörtliche Erklärung	86
9.	Danksagung	87
10.	Lebenslauf	88

1. Einleitung

Der Stoffwechsel des Diabetikers wurde auf zwei Wegen vor allem therapeutisch beeinflußt:

- durch die Menge, die Verteilung und die Zusammensetzung der Nahrung
- durch Eingriffe an der ß-Zelle des Pankreas bzw. im Intermediärstoffwechsel mittels Insulin und orale Sulfonylharnstoffen.

Die dazwischen liegenden Resorptionsvorgänge sind zwar in ihren chemischen Schritten bekannt, blieben therapeutisch jedoch nicht genutzt. Als Ausnahme mag angeführt sein, daß auf die Vermeidung schnell resorbierbarer Kohlenhydrate in der Diät geachtet wurde und daß als möglicherweise wichtigste Wirkung der Biguanide die Hemmung der Zuckerresorption anzusehen war. (24)

Die herrschenden Vorstellungen über die Resorptionsvorgänge verdankten sich allerdings mehr in-vitro-Modellen als genauen Kenntnissen über die komplexeren Vorgänge im Darm. So konnte davon ausgegangen werden, daß die Kohlenhydratresorption ein in jedem Fall rascher und vollständiger Vorgang sei, wobei schon im oberen Dünndarm nahezu jeder Menge zugeführten Substrats ein Überschuß von Enzym gegenüberstehe. Lediglich bei der Lactose bestand eine Ausnahme, indem entweder genetisch bedingt oder durch Verlust des Bürstensaumenzyms Lactase im Rahmen einer Diarrhoe leicht eine Kohlenhydratmalabsorption auftrat. Das exokrine Pankreas mußte demgegenüber schon zu über 85 % zerstört sein, bis es zu Symptomen des Amylasemangels kam. (40).

Seit Beginn der 70-iger Jahre wurde ein komplexeres Modell der Resorptionsvorgänge entwickelt, wobei auf mehreren Teilgebieten neue Erkenntnisse gewonnen wurden:

- in ihrem Energieinhalt und Stärkegehalt identische Kohlenhydratquellen werden je nach ihrer Matrix und ihrem Vernetzungsgrad unterschiedlich resorbiert. (66,7o,73,76,77,78,79)

- in der natürlichen Nahrung kommen Bestandteile vor, sogenannte Füll- und Quellstoffe, wie Guar und Pektin die über eine Gelierung von Stärkemolekülen zur Resorptionshemmung führen (44,49)
- in der natürlichen Nahrung kommen Hemmstoffe der Kohlenhydratspaltung (α-Amylasehemmer) vor (122)

Dazu kamen eine genauere Erforschung der kinetischen Vorgänge und ihres Einflusses auf die Kohlenhydratresorption, zum Beispiel der Magenentleerung (21, 1o1, 1o6,121,126)

- der Mischungsverhältnisse im Dünndarm, die zum Konzept des "unstirred layer" führten (49,8o,81,124,127)

- der Rolle des Dickdarms im Kohlenhydratstoffwechsel (17,6o,118,26)

- der hormonellen und vegetativ-nervösen Einflüsse auf die Resorptionsvorgänge. (13,126)

1.1. Der glykämische Index.

Die Gruppen um ANDERSON und JENKINS konnten überzeugend nachweisen, daß eine faserreiche, kohlenhydratreiche Ernährung, die etwa der von "primitiven Völkern" entspricht, zu einer veränderten Resorption der Stärke führt. (3,4,5,6,7,68,7o,75)

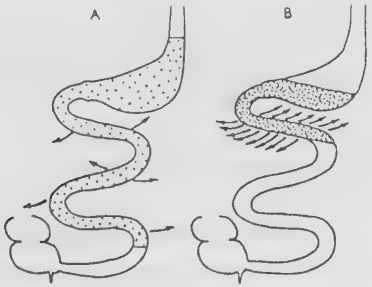


Abb. 1

Magen und Dünndarm bei

(A) langsamer Resorption einer faserreichen Diät und

(B) rascher Resorption einer "modernen", faserarmen westlichen Diät (79)

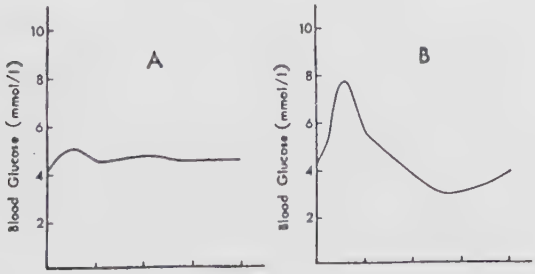


Abb. 2

Rascher Anstieg der Blutglucose und postprandialer Glucoseabfall (under-shoot) bei Nahrungsform B und konstante Resorption bei Kurve A (79)

Dabei kommt es zur von allen Therapieprinzipien der Resorptionsverzögerung erwünschten Abflachung des Blutzuckeranstiegs und damit parallel der Seruminsulinspiegel. Die bei unserer Diät vorkommenden Blutzuckerspitzen werden vermieden. (59,112),

Der glykämische Index von Kohlenhydrat-Darreichungsformen wurde definiert (79) als:

$$\text{G. I.} = \frac{\text{Blutzuckerfläche auf Nahrungsform mit KH}}{\text{Blutzuckerfläche bei gleicher Menge KH als Glucose}}$$

Auf der Suche nach Kohlenhydratformen mit einem niedrigen glykämischen Index wurde gefunden, daß etwa Bohnen und Gemüse bei gleichem Energiegehalt in Form von Kohlenhydraten nur etwa 20 des Blutglukoseanstiegs einer schnell resorbierbaren Applikationsform, wie etwa Maismehl hatten. (11)

1.2. Kohlenhydratgelierende Nahrungsbestandteile

Neben einem variablen Anteil von nicht aufschließbaren Kohlenhydraten (Fasern) und der Makrostruktur der einzelnen Nahrungsformen, etwa der Matrix aus nicht resorbierbaren Polysachariden, der Körnchenstruktur, beeinflußt die Aufschließbarkeit von Stärke eine Unzahl von Bestandteilen der natürlichen Nahrung, die als "Kleber" oder Geliermittel die Resorption im Dünndarm behindern. (33,44,46,48,49)

Dabei konnte in Perfusionsstudien an der Ratte gezeigt werden, daß im Gegensatz zu den Verhältnissen im Reagenzglas, wo ja eine statistische Verteilung der Bestandteile einer Resorption angestrebt wird, im Darmlumen die Reaktionskinetik sich zwischen der zentralen, gut durchmischten und rasch bewegten Zone und der zum Epithel hin gelegenen Randzone grundsätzlich unterscheidet. Die Diffusion von Nahrungsbestandteilen zum eigentlichen Ort der Zerlegung und dann Resorption (den Bürstensaumenzymen im Darmepithel) hängt von der funktionellen Dicke dieser schlecht durchmischten Randschicht ab ("unstirred layer"). Diese wird durch Geliermittel erhöht. (43,44,45,46,47,48).

Somit kann es schon physiologisch und gesteigert durch Zugabe von Geliermitteln wie Guar zu einer verzögerten Resorption von Kohlenhydraten in höheren Dünndarmabschnitten, zu einer Glättung des postprandialen Blutglukoseanstiegs, zur Einsparung von Insulin und einer Modulierung der hormonellen Feinsteuerung kommen. (67,69,71,72,74)

1.3. Kinetische und hormonelle Einflüsse

Wenn Kohlenhydrate nicht sozusagen punktuell im oberen Dünndarm komplett resorbiert werden, sondern beeinflußt durch Vernetzung, Makrostruktur und Fasergehalt verzögert, dann muß die Kinetik des Magen-Darm-Traktes eine bedeutende Rolle spielen. Die Schnelligkeit und Koordination der Vorwärtsbewegung der Nahrungssäule, angefangen mit der Magenentleerung, wird aber durch eine Vielzahl noch gar nicht im Detail bekannter hormoneller und nervaler Rückkoppelungsvorgänge gesteuert. Darauf kann hier nicht weiter eingegangen werden.
Nur als Beispiel sei das Inkretin-Konzept erwähnt. Danach bewirkt die orale Applikation einer bestimmten Menge Kohlenhydrat eine größere Insulinfreisetzung als die intravenöse Gabe der gleichen Menge an Glucose. Als wichtigster Kandidat für diese "entero-insulinäre Achse" wird das Hormon GIP angesehen (13,31,37,120,121,125,126)

1.4.Mechanismen der Kohlenhydratresorption

Kohlenhydrate werden in vom menschlichen Dünndarm resorbierbarer oder nicht aufschließbarer Form aufgenommmen.

Tab. 1: Klassifikation von Kohlenhydraten in der Nahrung

Freie Zucker	Monosaccharide Glucose, Fructose Oligosaccharide Sacharose, Maltose, Lactose, Maltotriose	verdaulich
Polysaccharide	Dextrine, Stärke	verdaulich
	Guar, Mucolaginosa, Alginate, Pectine	nicht verdaulich
	Zellulose, Lignin	nicht verdaulich

Resorbierbare Nahrungsbestandteile sind die Stärkemoleküle Amylose und Amylopectin sowie in geringerem Umfang Glycogen; außerdem bei unserer Diät die Disaccharide Sacharose und Lactose. Nicht resorbierbar sind Cellulose und ähnliche Polysaccharide (Faserstoffe), bzw. einige in unserer Diät nur marginale Bestandteile von Hülsenfrüchten als Oligosaccharide, die im Dickdarm unterschiedlich rasch von den dort vorhandenen Bakterien zu kurzkettigen Fettsäuren verstoffwechselt werden.

Die Kettenstruktur der Amylose besteht aus 1-4-Bindungen von Glucosemolekülen, während das verzweigte Amylopectin und noch mehr das Glycogen sich durch zusätzliche 1-6 Vernetzung auszeichnen.

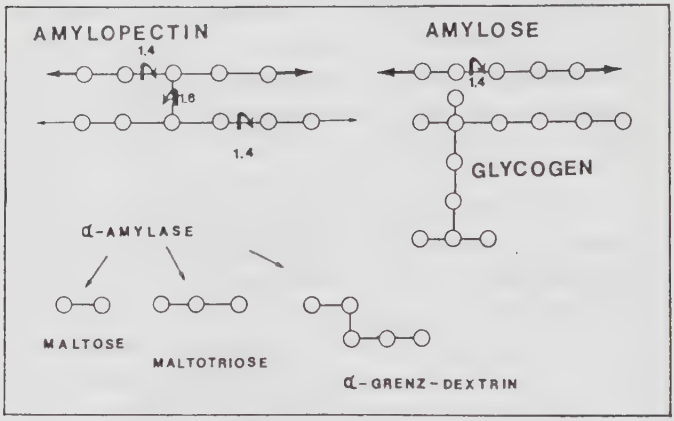


Abb. 3 Schematische Strukturformel der Stärkemoleküle.

Der Angriff der α-Amylase des Pankreas erfolgt an den nicht endständigen 1-4-Bindungen, wodurch im Darmlumen Oligosaccharide, Disaccharide und das Monosaccharid Glucose entstehen. Dies sind neben der Glucose die Maltose, Maltotriose und verzweigte Oligosaccharide, die sogenannten α-Grenz-Dextrine.

Die weiteren Schritte finden an den dem Lumen und hier dem "unstirred layer" zugewandten Bürstensaum-Enzymen der Dünndarmmukosa statt. Dabei werden gespalten:

- Die als Oligosacharid aufgenommene Lactose durch die Lactase in Glucose und Galaktose

- Die als Oligosacharid aufgenommene Sacharose durch die Sacharase in Glucose und Fructose

- Die bei der Stärkeverdauung anfallenden Maltose und Maltotriose in ihre Glucose-Elemente durch das gleiche Enzym

- Die bei der α-Amylase-Aktion entstehenden höherkettigen verzweigten α-Grenz-Dextrine durch das mit der Sacharase als Hybrid verknüpfte Enzym a-Dextrinase und die kürzerkettigen Malto-Oligosacharide durch die Glucoamylase in den Grundbestandteil Glucose.

Die Resorption von Glucose und Galaktose erfolgt über ein Natrium-abhängiges Carriersystem, das in enger struktureller und funktioneller Nachbarschaft mit den Disacharidasen der Dünndarmmukosa zu stehen scheint (56). Bemerkenswert ist allerdings, daß außer dem aus der Reihe schlagenden Enzym Laktase die enzymatische Zerlegung in größerem Umfang stattfindet, als die Resorption der entstandenen Monosacharide (55) Ob daraus geschlossen werden kann, daß die Konzentration des Disacharid-Angebotes auf einen räumlich begrenzten Abschnitt des Dünndarms ein unphysiologischer Effekt unserer Nahrungsform ist, bleibt spekulativ.

1.5. Der biologische Gehalt der Fasertheorie

Faßt man die Vielzahl der geschilderten Vorgänge zusammen, die bei der wirklichen physiologischen Kohlenhydratresorption zu beobachten sind, so scheint unter den Bedingungen einer natürlichen Ernährung alles darauf angelegt, die Kohlenhydratresorption im menschlichen Dünndarm zu verzögern: So führen die Mischungsverhältnisse im Einklang mit der rascheren zentralen Vorwärtsbewegung des Chymus dazu, die Diffusion von durch die α-Amylase hydrolysierten Kohlenhydraten zu erschweren, diese also je nach Dicke des "unstirred-layer" oder der Geschwindigkeit der Chymusbewegung auf einen kleineren Raum zu konzentrieren oder über eine größere Strecke und damit auch zeitlich verteilt der enzymatischen Zerlegung freizugeben. Die Durchmischung und die Bewegung der Nahrung werden durch ihre Zusammensetzung und in ihr vorhandene Gelierstoffe und natürlich vorkommende Hemmstoffe der α-Amylase ebenso beeinflußt wie durch hormonelle Regulationsvorgänge.

Der biologische Sinn all dieser Vorgänge liegt in der Verteilung der Glucoseresorption über eine größere Zeit, somit in der Umwandlung des diskontinuierlichen Vorgangs der Nahrungsaufnahme in eine kontinuierliche Abgabe von Glucose ins Blut. (85,86)

Im Maße, in dem sich unsere "raffinierte" Kost der natürlichen Substanzen entledigt hat, die die Nahrung primitiver Völker kennzeichnet, werden die Kohlenhydrate rasch und örtlich wie zeitlich komprimiert aufgenommen.

Bei Verwendung von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten wird die Insulinregulation stark beansprucht. Bei Verwendung einer faserreichen Kost wird die Resorption von Kohlenhydraten verlangsamt und die Insulinregulation dient nur noch der Feinregulation. (12)

Es mag derzeit spekulativ sein, klingt aber logisch, wenn dadurch eine schnellere Erschöpfung der Regulationskapazität bei zum Diabetes genetisch disponierten Personen postuliert wird, der Diabetes mellitus dadurch manifest würde und durch die nicht mehr glättbaren Blutzuckerspitzen deren verhängnisvoller Effekt an der Basalmembran und damit auf die Rate diabetischer Spätkomplikationen einträte.

Während vorher die Diät des Diabetikers in einer Kohlenhydrat-reduzierten, aus vielen kleinen Mahlzeiten bestehenden Ernährung gesucht wurde, führte das in den 70-iger Jahren entstandene Interesse an der Verzögerung der Kohlenhydratresorption zur Empfehlung einer kohlenhydratreichen, faserreichen Kost durch die anglosächsischen Diabetes-Gesellschaften . Diesem Interesse verdankt sich zugleich die Einführung medikamentöser Prinzipien der Resorptionsverzögerung in die Diabetes-Therapie, wie des Guar und der α-Glucosidasen-Hemmmstoffe, sowie die Suche nach potenten α-Amylase-Hemmstoffen, um die sich besonders die Arbeitsgruppe um PULS verdient gemacht hat (2,7,19,2o,22,85,86,99,1oo,115)

Tab. 2

Mechanismen der Resorptionsverzögerung

Faserreichtum	beschleunigt Transport nach distal (Kleie) erschwert Angriff der Enzyme im Lumen
Geliermittel	erschweren Angriff der Enzyme (Lumen) verstärken die Randschicht (unstirred layer) verzögern die Glucosidase-wirkung und Glukoseresorption hemmen die Magenentleerung?
α-Amylasehemmer	verzögern die Stärkezerlegung
Glucosidasehemmer	verzögern die Oligo- und Disacharidzerlegung
Enterohormone (vegetatives NS?)	hemmen die Magenentleerung Glucosegesteuert
	beeinflussen die Motkilität und damit die Verteilung der Nahrung über die resorbierende Strecke

Tab.3

Anteile der enteralen und der Insulin-Regulation bei unterschiedlichen Ernährungsformen

	Enteraler Mechanismus	Insulin
faserreiche kohlenhydratreiche mit natürlichen oder therapeutischen Hemmstoffen versetzte Kost	diskontinuierliche Nahrungszufuhr kontinuierliche, verzögerte Resorption	nur noch Feinregelung
faserarme raffinierte Kost	rasche und stark schwankende Glucoseresorption (unmoduliert)	Hauptlast der BZ-Homöostase

1.6. Die Rolle des Colon im Kohlenhydratstoffwechsel

Noch vor einem Jahrzehnt galt der Übertritt von Kohlenhydraten aus dem Dünndarm in den Dickdarm als "Malabsorption".Man ging davon aus, daß unter physiologischen Bedingungen alle resorbierbare Stärke und Sacharose schon weit oben im Dünndarm vollständig aufgenommen sei. Nur bei der Lactose gestand man gewissen Populationen und Einzelpersonen eine "physiologische" Malabsorption zu (6o,88)

Inzwischen weiß man, daß die Bakterien des Colon nicht nur die nicht-resorbierbaren Kohlenhydrate wie Cellulose fermentieren, sondern auch ins Colon gelangende Oligosacharide zu kurzkettigen Fettsäuren verstoffwechseln, und dem Körper zur Verfügung stellen. Dabei entstehen Kohlendioxid und Wasserstoff, welcher im H_2 Atemtest zur Messung in den Dickdarm gelangender Kohlenhydrate genutzt werden kann (9,15,17,18,26,29, 38,39,92,93,1o4,1o7,116,117,118,119)

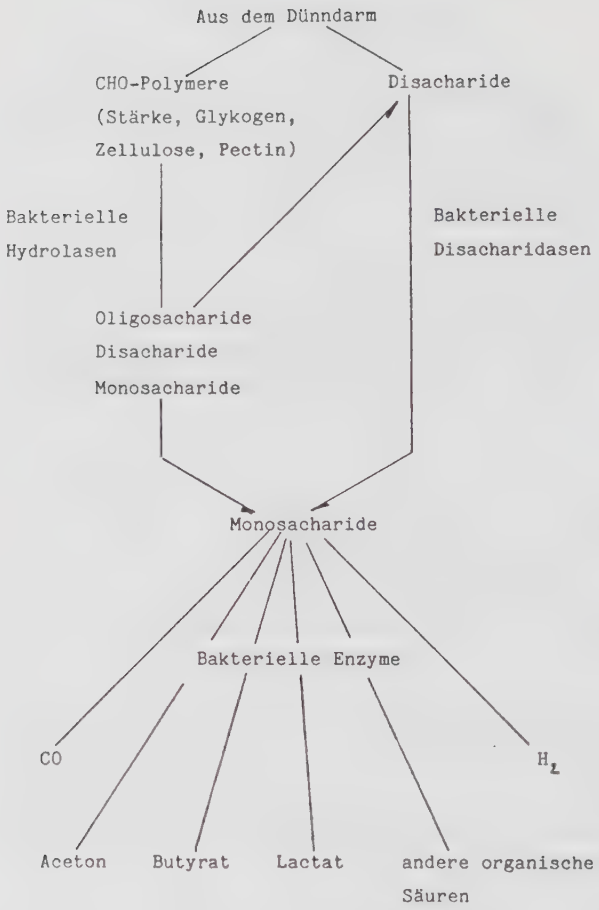


Abb.4 Bakterielle Fermentation von Kohlenhydraten (CHO) im Colon, nach CASPARY (26)

Mehrere Arbeitsgruppen konnten sowohl mit der intestinalen Perfusionstechnik (119, 16) als auch mit dem H_2-Atemtest (3) zeigen, daß Kohlenhydrate in Form von Stärke nicht vollständig im Dünndarm resorbiert werden. Dabei beträgt allein die zum Eigenstoffwechsel der Darmbakterien benötigte Menge ca. 7o g, die je nach Ernährungsform als Faser oder als nicht proximal aufgeschlossene Stärke zur Verfügung stehen muß. Da bei unserer Ernährung nur ca. 25 g als Faser aufgenommen werden, muß die Basismenge nicht resorbierter verdaulicher Kohlenhydrate (CHO) ca. 45 g betragen (sog. Kohlenhydratlücke). Natürlich wird die fermentative Kapazität der Colonbakterien ein Vielfaches dieser Menge betragen. Es muß angenommen werden, daß die zum Eigenstoffwechsel der Bakterien notwendige Kohlenhydratmenge von KH aus Stärkeprodukten gedeckt wird.

Mit Zeichen einer Kohlenhydratmalabsorption wäre erst bei einer höheren Menge nicht resorbierter CHO zu rechnen, wobei eventuell die Entwicklung von Flatulenz von der Art der übergetretenen Kohlenhydrate abhängt: für die Zerlegung der großkettigen Stärkemoleküle wird mehr Zeit und eine längere Wegstrecke benötigt, so daß Flatulenz weniger auftritt als bei einer gleichen Menge kurzkettiger Oligosacharide, die schneller und konzentrierter zu Fettsäuren und H_2 verstoffwechselt würden. Erst wenn die Kapazität der Dickdarmbakterien überschritten ist, ist mit Zeichen einer echten, mit Diarrhoe und Energieverlust einhergehenden Malabsorption zu rechnen.

2. Amylase-Hemmstoffe

Amylase bzw. Glucosidasehemmstoffe sind an sich schon über 5o Jahre als Bestandteil menschlicher Nahrungsmittel bekannt. Sie fanden sich dabei vor allem in den dem Verfeinerungsprozeß unserer Ernährung zum Opfer fallenden Hüllen von etwa Reis, Bohnen, Getreiden und Gemüsen. Einen biologischen Sinn und dementsprechend einen therapeutischen Nutzen konnte man in diesen Substanzen lange Zeit nicht sehen. Ende der 6o-iger Jahre wurden dann diese pflanzlichen Produkte eingehender untersucht , die Idee einer therapeutischen Nutzung primär bei der Adipositas führte zur Suche nach analogen Substanzen, die dann auch im Überstand industrieller Pilzkulturen wie Streptomyceten und Actinomyceten gefunden wurden.In ihrer chemischen Struktur gehören sie den verschiedensten Stoffklassen an: während etwa die Acarbose eine Pseudo- Oligosacharid ist , sind andere Polypeptide. Aus diesem unterschiedlichen Aufbau mag resultieren, daß die Acarbose nach dem Prinzip der kompetitiven Hemmung, der von uns untersuchte Wirkstoff (ein Polypeptid) nach dem einer irreversiblen Bindung ans Substrat operiert.
(8,29,32,57,58,83,84,89,91,1oo,1o8,1o9,11o,113,114, 122)

2.1. Wirkprinzip der α-Amylase- und Glucosidasehemmstoffe

Bei einer rein chemischen Betrachtung scheint es erfolgversprechender, in den Glucosidasen als Endstrecke der Kohlenhydratzerlegung einen Angriffspunkt für einen Hemmstoff zu suchen. Denn hier fließen ja neben den Produkten der Stärkezerlegung auch die direkt aufgenommenen Disacharide ein. Bei einer Glucosidasehemmung ist also ein vollständiger Effekt zu erwarten, während bei der Hemmung der α-Amylase der Disacharidanteil der Nahrung unbeeinflußt bleibt.

Der mit zwei endständigen Glucose-Molekülen versehene Kern der Acarbose besteht aus einer ungesättigten Cyclitol- (hydroxymethylconduritol-Rest)- und einer 4-Amino-4,6-Didesoxy-D-Glucopyranose-Einheit. Diese Substanz hemmt reversibel die Bürstensaumenzyme Sacharase, a-Dextrinase und Glucoamylase. Seine Wirksamkeit bei der Glättung der Blutzuckerkurve und der Senkung des Insulinverbrauchs ist inzwischen gut dokumentiert

Da die veränderte Resorptionskinetik zu einer Verlagerung der Kohlenhydratresorption in tiefere, durch unsere Ernährung enzymatisch verarmte Dünndarmabschnitte führt, kommt es zu Beginn der Therapie zu einer mäßigen Kohlenhydratmalabsorption im Dünndarm, zu einem Überschreiten der Colonkapazität für übergetretene Kohlenhydrate und damit bei einer Reihe von Patienten zu den Symptomen der Flatulenz und Diarrhoe. Im Maße, in dem die tiefergelegenen Dünndarmabschnitte ihre resorptive Kapazität adaptativ wiedergewinnen, verlieren sich diese Nebenwirkungen in der Mehrzahl der Fälle, weshalb eine einschleichende Behandlung mit Acarbose zu empfehlen ist.

(27,3o, 35,36,5o,51,52,53,61,62,63,64,94,95,96,97,98, 99,1oo,1o5,111)

2.2. Vorteile einer Hemmung der α-Amylase

Bei einer Beachtung der kinetischen Vorgänge und der realen Mischungsverhältnisse, kann davon ausgegangen werden, daß zwischen der luminalen Kohlenhydratverdauung, im Zentrum des gut durchmischten und bewegten Speisebreis, wo der Angriff der -Amylase stattfindet und der wandständigen Disacharidasenwirkung grundlegende, auch therapeutisch nutzbare Unterschiede bestehen (49).

Bei einer Hemmung der α-Amylase im Darmlumen wird die Hydrolyse zu kleinmolekularen Oligosachariden verhindert, sodaß im Dünndarm weniger osmotisch wirksame Teilchen vorhanden sind. Bei einer Hemmung der Disacharidasen wird der Dünndarm dagegen von einer Vielzahl osmotisch wirksamer Bestandteile überflutet. Ob durch das größere Darmvolumen ein rascherer distaler Transport und, da eine reversible Hemmung vorliegt, doch noch eine Resorption in tiefer gelegenen Dünndarmabschnitten stattfindet, ist nicht untersucht. Ebensowenig, ob die Diffusionsbarriere des unstirred- layer von dieser postulierten unterschiedlichen osmotischen Wirkung der beiden Hemmstoffgruppen beeinflußt wird.

Obwohl also von einer Hemmung der α-Amylase theoretisch ein guter, ja von der Glucosidase-Hemmung unterscheidbarer (evtl. sogar mit ihr kombinierbarer ?) Effekt zu erwarten wäre, waren die bisherigen therapeutischen Ergebnisse mit Amylasehemmstoffen nicht sehr überzeugend.

Die Arbeitsgruppe um PULS fand mit einem aus Weizenkleie stammenden Amylasehemmer ebensowenig einen klaren Effekt auf die postprandialen Blutglukoseanstiege wie mit einem späteren Amylasehemmer mikrobiologischer Herkunft. (94)

BO-LINN veröffentlichte negative Ergebnisse mit einem pflanzlichen Hemmstoff aus Phaseolus vulgaris (14) wobei er aus dem Fehlen einer erhöhten Kalorienausscheidung nach Gabe von Phaseolamin nach einem Kohlenhydratreichen Mahl auf eine fehlende Wirksamkeit schloß. GARROW und andere bezeichneten in einer Zuschrift die Stärke-Blocker als "ineffective in man" (54)

CARLSON und andere kamen unter Verwendung kommerziell erhältlicher Stärke-Blocker-Tabletten zu negativen Resultaten, ebenso wie HOLLENBECK et al. (23,65) Diese waren in den USA unter der mißgeleiteten Konzeption, über eine Kohlenhydratmalabsorption zu Gewichtsreduktion zu führen, weit verbreitet, bis sie von der FDA verboten wurden.

Lediglich KAFFARNIK und andere (82) , AKAZAWA (1) und MEYER (90) kamen zu positiven Resultaten, wobei im Falle der japanischen Studie das weitgehende Fehlen von Disachariden in der japanischen Diät eine Erklärung bot.

Die vorgebrachten Argumente gegen den wirksamen Einsatz von α-Amylase-Hemmstoffen zur Senkung der postprandialen Blutglukosewerte sind:

- der Überschuß von Amylase im Darmlumen läßt den Blockereffekt durch die dauernde Nachproduktion des Enzyms "verpuffen".

- der relativ hohe Anteil von Disachariden in unserer Diät umgeht die Wirkung des Hemmers direkt.

Nachdem das erstere Argument durch eine Erhöhung der Potenz und durch irreversible Bindung des Hemmers ans Enzym gekontert werden könnte (41) und gegenüber dem zweiten ein gesonderter physiologischer Sinn einer zentral-luminalen Hemmung der Stärkezerlegung postuliert werden könnte, schien es sinnvoll, einen schon in Untersuchungen an Gesunden erprobten, potenten, irreversiblen α-Amylase-Hemmer auch klinisch an Typ-II-Diabetikern zu testen (9o,123).

2.3. Chemische Beschreibung des α-Amylasehemmers Tendamistat (HOE 467 A)

Der aus der Kulturbrühe von Streptomyces tendae Stamm 4158 gewonnene Bestandteil hatte folgende Charakteristica (123):

- Es handelt sich um ein relativ protease-stabiles Polypeptid, das nicht resorbiert wird und hitzestabil ist.
- Er enthält keine Glucose-ähnlichen Elemente.
- Das Molekulargewicht ist 7958.
- Die Substanz ist gut wasserlöslich, sie bindet sich schnell und irreversibel ans Enzym.

(1o2)

Die Aufklärung der Sequenz ergab folgende Strukturformel: (1o)

10
Asp-Thr-Thr-Val-Ser-Glu-Pro-Ala-Pro-Ser-Cys-Val-Thr-Leu-
20
Tyr-Gln-Ser-Trp-Arg-Tyr-Ser-Gln-Ala-Asp-Asn-Gly-Cys-Ala-
30 40
Glu-Thr-Val-Thr-Val-Lys-Val-Val-Tyr-Glu-Asp-Asp-Thr-Glu-
50
Gly-Leu-Cys-Tyr-Ala-Val-Ala-Pro-Gly-Gln-Ile-Thr-Thr-Val-
60 70
Gly-Asp-Gly-Tyr-Ile-Gly-Ser-His-Gly-His-Ala-Arg-Tyr-Leu-
Ala-Arg-Cys-Leu
Disulphide bonds: Cys 11 – cys 27, Cys 45 – Cys 73.

Nachdem die Substanz sich im Tierversuch als wirksam erwiesen hatte, indem die postprandiale Hyperglykämie und Hyperinsulinämie gegenüber der Kontrollgruppe vermindert war, zeigte sich auch an gesunden Versuchspersonen ein klarer Effekt auf Blutzucker und Insulin im Sinne der Glättungshypothese (9o).

2.4 Eigene Versuche:

2.4.1 Hypothesen.

In einer klinischen Studie an Typ-II-Diabetikern sollte überprüft werden:

- Führt der Amylasehemmstoff Tendamistat zu einer Glättung der postprandialen Blutglukosewerte nach kohlenhydratreichen Frühstück?

- Ist dieser Effekt sowohl bei leicht- wie auch bei schwer aufschliessbaren Kohlehydraten zu beobachten?

- Kommt es zu einer, dem Übertritt nicht resorbierter Kohlenhydrate verdankten H_2 -Produktion im Dickdarm, die somit ein zweiter Parameter zur Überprüfung der Wirksamkeit der Substanz war ?

2.4.2. Methodik:

Patienten:
Untersucht wurden Patienten mit einem Typ-II-Diabetes. Unter Diät allein nicht führbar, sollten sie mir oralen Antidiabetica vom Typ der Sulfonylharnstoffe eine befriedigende bis mäßige Stoffwechseleinstellung haben. Eine Insulintherapie sollte demgegenüber nicht notwendig sein. Alle Patienten erhielten Antidiabetika der Sulfonylharnstoffgruppe (zumeist Glibenclamid) in üblicher Dosierung.

Ausgeschlossen blieben Patienten, bei denen
- eine veränderte Resorption von Kohlenhydraten angenommen werden konnte, also Patienten mit bekanntem Laktasemangel, unter Antibiotica oder Laxantien stehende, oder mit anderen Resorptionsverzögerern behandelte Patienten,
- Grundkrankheiten wie hepatische oder renale Dysfunktion, Bluterkrankungen vorlagen,
- eine Schwangerschaft bekannt war.

2.4.3. Versuchsanordnung

Variable waren:

1) Die Art des Frühstücks in Form eines verzögert freigesetzten Kohlenhydrats, als Leinsamenvollkornbrot

   versus

   einem schnell resorbierbaren faserarmen Kohlenhydrat, als Maisbrei.

2) Die Gabe von Placebo (ein Glas Wasser) oder von Verum (4oo mg Tendamistat in einem Glas Wasser).

Jeder Patient wurde beiden Versuchsanordnungen unterzogen, das heißt, er erhielt entweder Placebo zuerst mit normalem Frühstück und am nächsten Tag Verum, worauf auf einen Tag Pause dieselbe Anordnung mit Maisbrei folgte oder umgekehrt.

Tabelle 4: Der Versuchsablauf.

	1	2	3	4	5
Gruppe 1	Placebo + Brot	Verum + Brot	Pause	Placebo + Brei	Verum + Brei
Gruppe 2	Verum + Brot	Placebo + Brot	Pause	Verum + Brei	Placebo + Brei

2.4.4. Zusammensetzung der beiden Frühstücksarten

Die Brotmahlzeit bestand aus einem kliniksüblichen Frühstück, wobei allerdings standardisiert 3 BE als Leinsamenbrot gegeben wurden. Der Brei enthielt 3 BE als Mais.

Zusammensetzung der Mahlzeiten:

Brotfrühstück:	Breifrühstück:
1,5 Scheiben Leinsamenbrot (= 3BE)entspr. 35.9 g Stärke	42,o g Maisbrei in 2oo ml Wasser (=3BE) entspr. 35,9 g Stärke
2o,o g Diätmargarine 2o,o g Diätmarmelade (enth. 4,8 g Fructose)	1.o g Kochsalz
(4oo mg Tendamistat) in der Verumgruppe in einem Glas Wasser mit 3.6 g Mannit	(4oo mg Tendamistat) in der Verumgruppe eingerührt mit 3.g Mannit
in der Placebogruppe 1 Glas Wasser mit 3.6 g Mannit	in der Placebogruppe eingerührt 3.6 g Mannit

2.4.5. Randomisierung

Die Studie wurde einfach-blind durchgeführt. Die Zuteilung zur Gruppe 1 oder Gruppe 2 erfolgte nach einem nach den Kriterien der Zufallsauswahl aufgestellten Randomisierungsplan.

Person	Behandlung
1	HOE 467
2	Placebo
3	Placebo
4	HOE 467
5	HOE 467
6	HOE 467
7	Placebo
8	Placebo
9	Placebo
1o	Placebo
11	HOE 467
12	HOE 467

2.4.6. Zeitdauer der Untersuchung

Die Studie erstreckte sich von November 1983 bis Januar 1984 (Testperiode).

2.4.7. Parameter

Die beiden überprüften Parameter, der Blutglucosewert und die H_2-Konzentration in der Atemluft, wurden an jedem Untersuchungstag nach folgendem Zeitplan gemessen:

	Blutglucose			H_2-Messung	
Pr.-Nr.	Zeit (h:min.)		Proben-Nr.	Zeit (h:min.)	
1	o(-15^)	7.45 h	1	o(-15^)	7.45 h
2	o:15	8.15 h	2	1:oo	9.oo h
3	o:3o	8.3o h	3	2:oo	1o.oo h
4	o:45	8.45 h	4	3:oo	11.oo h
5	1:oo	9.oo h	5	4:oo	12.oo h
6	1:3o	9.3o h	6	5:oo	13.oo h
7	2:oo	1o.oo h	7	6:oo	14.oo h
8	2:3o	1o.3o h			
9	3:oo	11.oo h			
1o	3:3o	11.3o h			

2.4.8. Methodik der Messung.

Die Blutglucosekonzentration im aus der Fingerbeere gewonnenen Blut wurde in mg angegeben und nach der kliniksüblichen Gluc-DH-Methode bestimmt.

Die H_2-Konzentration in der Atemluft wurde in ppm angegeben. Die Konzentrationsmessung der 2o ml in einer Spritze aufgefangenen Luft erfolgte mit einer ionensensitiven Elektrode (Fa. GMI, Ltd.). Als Standard diente ein Gasgemisch mit einer H_2-Konzentration von 96 ppm. In einer Vergleichsuntersuchung des bei uns verwendeten Gerätes mit der als Referenzmethode geltenden gaschrometografischen Messung war eine gute Übereinstimmung und damit eine gute Brauchbarkeit des wesentlich weniger aufwendigen, bei uns verwendeten Gerätes festgestellt worden (28,87)

2.4.9. Verträglichkeit

Besondere Ereignisse, die evtl. auf den Einsatz des Medikamentes zurückzuführen waren, wurden täglich registriert. Besonders wurde auf Unverträglichkeiten von seiten des Magen-Darm-Traktes geachtet (Erbrechen, Flatulenz, Meteorismus).

Vor und nach der Prüfphase wurden folgende Laborwerte (im Serum) bestimmt:

Blutstatus (Hb, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten)
Gerinnungsfaktoren (TPZ, PTZ, PTT)
GPT, γ-GT, LDH, Alkalische Phosphatase, Bilirubin
Serum-Elektrolyte (Na, K, Ca)
Blutfette (Cholesterin, Triglyceride)
Harnpflichtige Substanzen (Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure
Gesamteiweiß.

2.4.10. Charakterisierung der untersuchten Patientengruppe.

Geschlechtsverteilung:

Es befanden sich 4 Männer und 8 Frauen in der endgültig in die Auswertung aufgenommenen Gruppe.

Altersverteilung:

Das mittlere Alter (Median) betrug 74 Jahre, die Altersgrenze bewegte sich zwischen 55 und 82 Jahren.

Gewichtsverteilung:

Gewicht	normal bis 1o %	1o % bis 2o %	2o %
	6	3	3

Tab. Gewicht der Patienten bezogen auf Prozent des Idealgewichts.

Nicht in die Studie aufgenommene Patienten.

3 Patienten brachen die Studie ab wegen Unverträglichkeiten gegenüber dem ungewohnten Maisbrei. Ein Patient mußte aus der Studie genommen werden, da er unabhängig von der Applikation der Substanz eine Hypoglykämie entwickelt hatte, die zur Therapieänderung zwang.

2.4.11. Methodik der statistischen Berechnungen

Die statistische Signifikanz des Unterschiedes zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen wurde festgelegt auf dem Niveau a 0.05.

Die Berechnung erfolgte bei den Flächen nach der Covarianzanalyse für lateinisches Quadrat, ebenso bei den max der Blutglukosewerte. Dabei wurden Unterschiede der Ausgangswerte ausgeglichen. Das Modell umfasste folgende Faktoren:

Behandlung	fester	Faktor
Zeit	fester	Faktor
Behandlungsgruppe	fester	Faktor
Patient	zufälliger	Faktor

Die Berechnung erfolgte bei den Kurvenverläufen nach dem T-Test für abhängige, gepaarte Stichproben.

3. Ergebnisse:

3.1. Überprüfung des Einflusses der Kohlenhydratform auf den Blutglucoseverlauf.

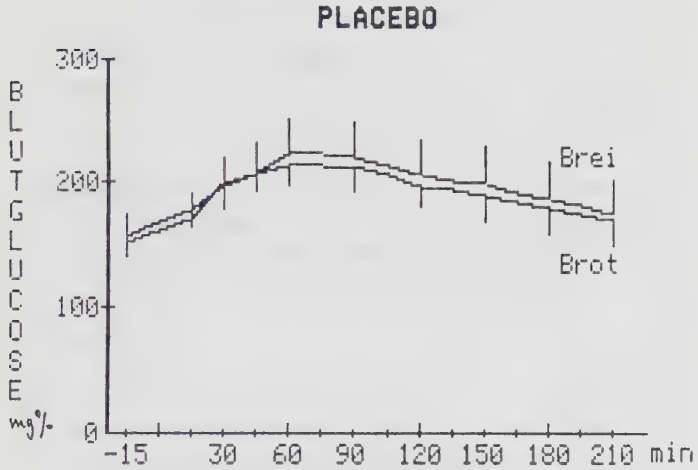


Abb. 5:

Anstieg postprandialer Blutglucosewerte nach Gabe zweier verschiedener Kohlenhydratformen als Maismehl (Brei) bzw. als Leinsamenvollkornbrot (Brot). Aufgetragen sind die Mittelwerte und die Streuung um den Mittelwert (SEM) - N=12 (s. Anhang 1).

Sowohl nach einer Maismehlmahlzeit wie auch nach dem Frühstück mit Vollkornbrot wurden die maximalen Blutglucosewerte 60 Minuten nach Nahrungszufuhr beobachtet. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Kohlenhydratformen ergaben sich weder, was den Zeitpunkt des Blutglucosemaximums, noch was die einzelnen Messpunkte anlangt.

3.2. Überprüfung des Einflusses der Substanz (Tendamistat) auf den Blutglucoseverlauf.

3.2.1. Blutglucoseverlauf bei Brot

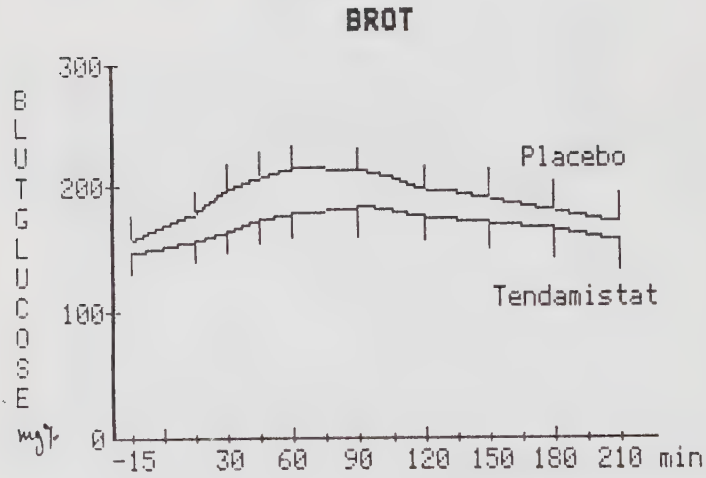


Abb. 6

Blutglucoseverläufe bei einem Frühstück mit Leinsamenvollkornbrot (Brot) im Vergleich zwischen 4oo mg TENDAMISTAT und Placebo. N = 12

In Abb. 6 sind die Blutglucoseverläufe bei einem Brotfrühstück im Vergleich von Placebo und Verum aufgetragen. Bei allen Meßpunkten bestand ein deutlicher, schon eine Viertelstunde nach dem Frühstück signifikanter Unterschied. Dieser Unterschied nahm nach eineinhalb Stunden ab.

Das Blutglucosemaximum war nach TENDAMISTAT eine halbe Stunde später erreicht, als unter dem Placebo. Es bestand also unter dem Verum eine geringfügige Verschiebung des Blutzuckermaximums.

Die Ausgangsblutglucosekonzentrationen waren leicht verschieden; aus diesem Grund wurde der statistische Vergleich zwischen den beiden maximalen Blutglucosekonzentrationsunterschieden gezogen (BZ max.). Dabei ergab sich, daß Tendamistat die Blutglukoseanstiege im Mittel von 71.8 auf 42.9 (das ist eine Reduktion um 40,3 %) zu senken vermochte. Dieser Unterschied war auf dem geforderten 5-%-Niveau signifikant.

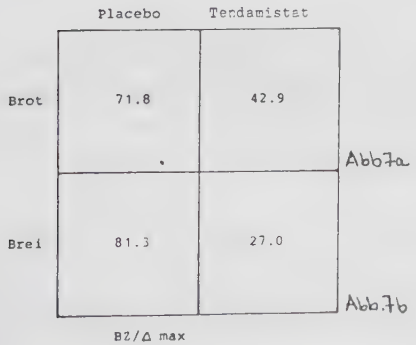


Abb. 7: Vergleich der maximalen Blutglukose-Anstiege unter Brot (7a),unter Maismehl (7b), sowie graphische Darstellung dieses Vergleichs bei Brot (7c)

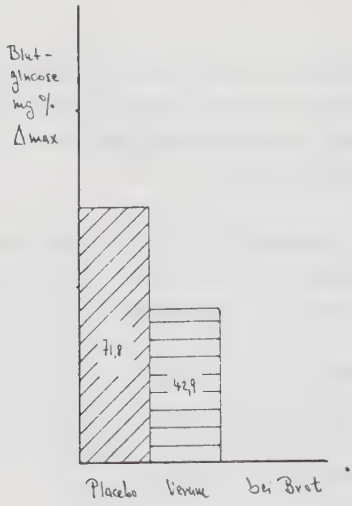


Abb. 7c

Außerdem wurden die Flächen unter den Blutglucosekurven miteinander verglichen: Auch hier war der Unterschied zwischen Placebo mit 188,2 (ohne Dimension) und 172,7 statistisch signifikant.

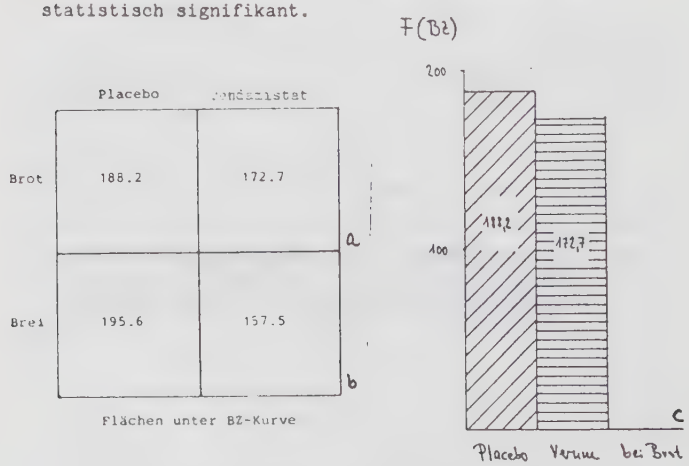


Abb. 8: Vergleich der Flächen unter den Blutglukose-kurven bei Brot (8a)und Brei (8b) sowie graphische Darstellung dieses Vergleichs bei Brot (8c)

3.2.2.

Unter einem **Breifrühstück** fielen die Ergebnisse noch deutlicher aus: bei der reinen Betrachtung der Kurven fällt der konstante Unterschied der Blutglucosekonzentration auf, die einzelnen Zeitpunkte zeigen ab einer halben Stunde eine stets signifikante, in der Größenordnung zum Ende der Messung wieder abnehmende Differenz.

Die Blutglucosekurve zeigte einen bemerkenswert flachen Verlauf. Ein nennenswerter postprandialer Blutglukoseanstieg, der unter Placebo sein Maximum erreichte, fand unter Tendamistat nicht statt.

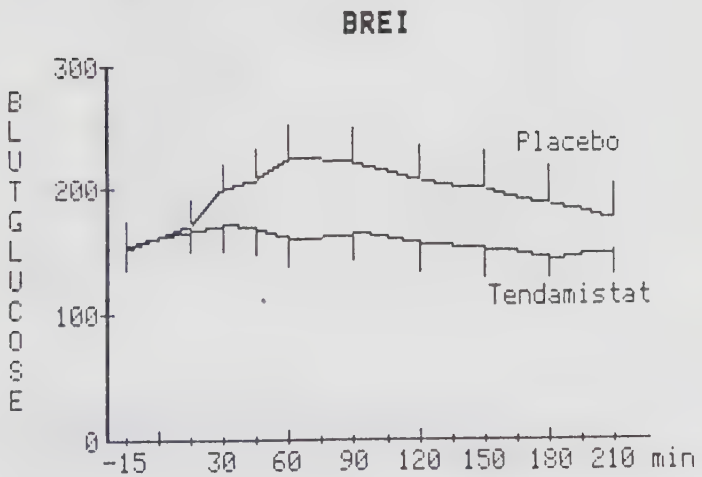


Abb. 9
Blutglucoseverlauf bei einer Maismehlmahlzeit (Brei) im Vergleich von Tendamistat und Placebo (n=12)

Der Vergleich der maximalen Blutglucosedifferenz zum Nüchternwert (Abb. 7b) ergab eine bemerkenswerte Reduktion um 76.8% von 81.3 auf 27.0 unter Tendamistat gegenüber Placebo. Dieser Unterschied war signifikant. Demgegenüber erbrachte der Vergleich beider Frühstücksformen nur eine Reduktion um 11.7%.

Die Flächen unter den Blutglucosekurven zeigten eine signifikante Differenz (195,6 gegenüber 157,5). (siehe Abb. 8b)

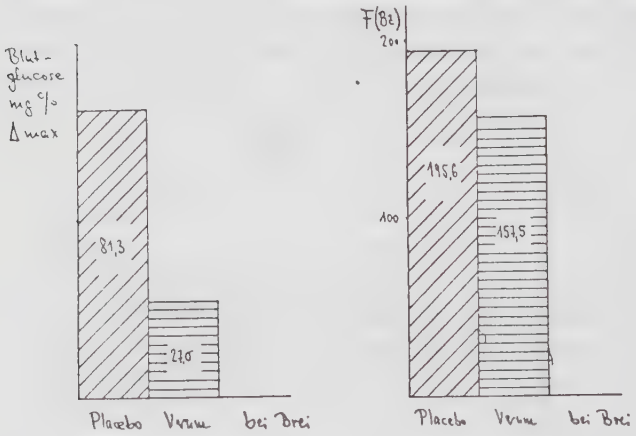


Abb. 10

Graphische Darstellung der Reduktion des maximalen postprandialen Blutglucoseanstiegs unter TENDAMISTAT bei Brei gegenüber Placebo sowie der Flächen unter den Blutglukosekurven.

3.3. Der Einfluß der Kohlenhydratform auf die H_2-Produktion.

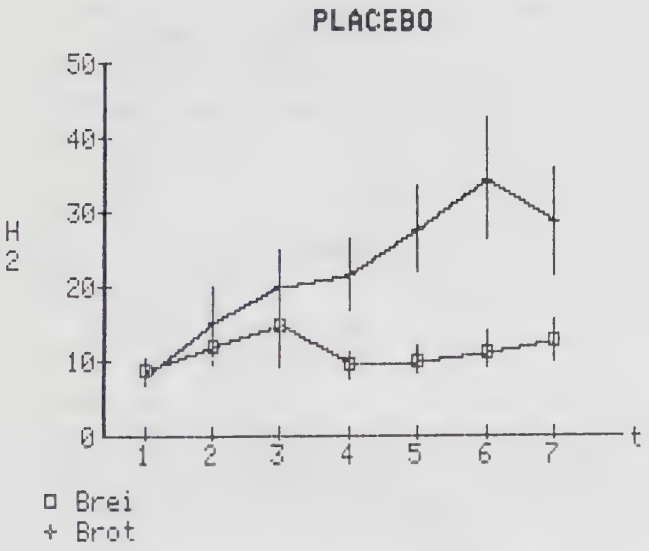


Abb. 11

Verlauf der postprandialen Blutglukosewerte bei einem Brotfrühstück und einem Breifrühstück. Angegeben ist der Standard Error of the Mean (SEM) N = 12

Abbildung 11 zeigt unter einem Breifrühstück mit einem rasch resorbierbaren Kohlenhydrat (Maisbrei) eine annähernd flache H_2-Atemluft-Konzentrationskurve. Der Unterschied ist ab der 4. Stunde signifikant.

3.4. Vergleich der H_2-Produktion zwischen TENDAMISTAT und Placebo bei verschiedenen Frühstücksarten.

3.4.1.

Beim Brotfrühstück zeigte die Kurve nach der dritten Stunde konstant leicht niedrigere H_2-Werte unter Placebo als unter dem α-Amylase-Hemmstoff. Dieser Unterschied ist hier jedoch nicht statistisch signifikant.

Abb. 12

Vergleich der postprandialen H_2-Werte, gemessen in ppm in der Atemluft, zwischen Placebo und TENDAMISTAT, nach einem Leinsamenvollkornbrotfrühstück. (N=12)

Die Flächen unter den H_2-Kurven hatten die (dimensionslosen) Werte 22,4 unter Placebo und 25,6 unter Verum, dieser Unterschied war nicht signifikant.

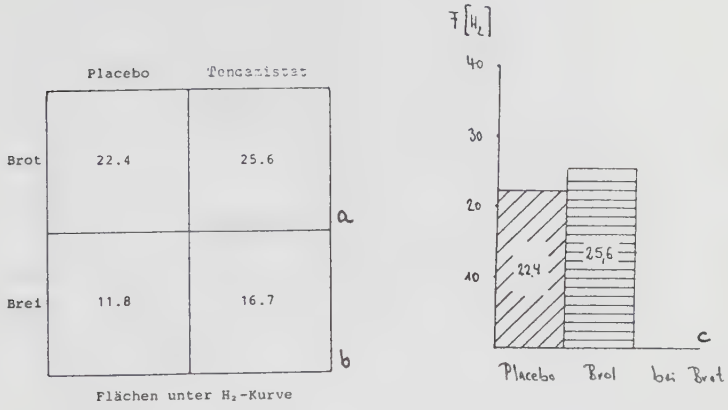


Abb. 13

Vergleich der Flächen unter den H_2-Kurven zwischen Placebo und Tendamistat bei einem Brotfrühstück (Abb. 13 a), einem Breifrühstück (Abb. 13 b) sowie graphische Darstellung dieses Vergleichs bei Brot (Abb. 13 c).

3.4.2.

Beim Breifrühstück ergab sich aus dem Kurvenverlauf ab der 5. Stunde ein deutliches Auseinanderweichen der vermehrten H_2-Produktion unter TENDAMISTAT und der flachen Kurve unter Placebo. Dieser Unterschied war ab diesem Zeitpunkt signifikant. Hierbei fiel vor allem die vollkommen flache H_2-Kurve unter dem Maisbrei auf. Hier war es nicht zu einer Nahrungsbedingten H_2-Produktion gekommen.

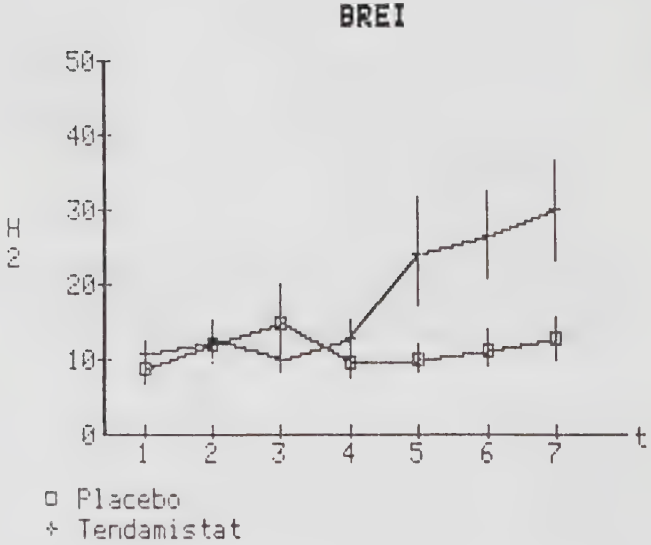


Abb 14.

Vergleich der H_2-Werte in ppm in der Atemluft zwischen Placebo und Tendamistat unter einer Breimahlzeit (N=12)

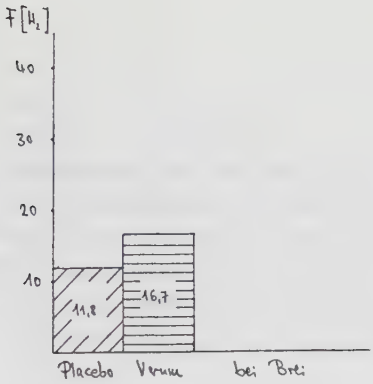


Abb. 15

Graphische Darstellung der Flächen unter den H_2-Kurven zwischen TENDAMISTAT und Placebo bei einer Breimahlzeit

Die Flächen unter den H_2-Kurven ergaben mit 16,7 einen deutlichen Unterschied beim Verum gegenüber 11,8 beim Placebo, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

4. Diskussion

Nach den eingangs dargestellten Erkenntnissen über die bei einer Resorptionsverzögerung für Kohlenhydrate zu erwartende Abflachung der Blutzuckerkurve wurde an Typ-II-Diabetikern der im Tierversuch und an gesunden Probanden als wirksam erwiesene Amylasehemmstoff Tendamistat überprüft.

Neben der Frage nach der Wirksamkeit der Substanz wurde versucht, die Frage nach dem Einfluß der **Art** des zugeführten Kohlenhydrates zu untersuchen. Als Gradmesser der Wirkung wurden vor allem der postprandiale Blutglukoseanstieg, daneben jedoch auch die H_2-Produktion, gemessen in der Atemluft, herangezogen.

In den letzten Jahren wurde viel Gewicht auf den Einfluß gelegt, den die Art des Kohlenhydrats auf seine Resorption hat:

Hier spielt neben dem Fasergehalt offenbar die **Matrix** der Stärkemoleküle eine entscheidende Rolle. Die Forschungen auf diesem Gebiet haben in dem von JENKINS (77) formulierten glykämischen Index einzelner Kohlenhydratapplikationsformen ihren Niederschlag gefunden. Wie wichtig diese Untersuchung der wirklichen biologischen Verfügbarkeit an sich gleicher Kohlenhydratgehalte bei verschiedener Darreichungsform ist, zeigte zuletzt eine vieldiskutierte Arbeit von BANTLE et al. (11).

Dort konnte gezeigt werden, daß zwischen der Zufuhr reiner Glucose und verschiedenen Stärkesorten (Kartoffeln und Weizenmehl) kein Unterschied bestand, was Geschwindigkeit und Menge der Resorption von Glucose anging. In einem darauf bezogenen Editorial wiesen CRAPO und OLEFSKY (34) nochmals auf die Bedeutung des "Glycemic Index" hin, auf dem die bei BANTLE verwendeten Kohlenhydrate eine gleich hohe Resorptionsrate mit Glucose hatten.

Bei den von uns verwendeten Kohlenhydratformen sollte bewußt ein übliches Diabetikerfrühstück mit einer Kohlenhydratdarreichungsform verglichen werden, von der eine Glucose-analoge Resorptionsrate und Resorptionsquote anzunehmen war, nämlich von Maisbrei.

Unsere Annahme, allein dadurch schon Unterschiede bei den maximalen postprandialen Blutglucoseanstiegen und bei der Gesamtmenge resorbierter Glucose zu erhalten, konnte experimentell an unseren 12 Patienten **nicht** bestätigt werden.

Allerdings steht dieses negative Ergebnis nicht sehr in Widerspruch zu der zugrunde gelegten Konzeption, denn, wie JENKINS ebenfalls zeigen konnte (79), wurde Stärke aus Brot deutlich schneller und vollständiger resorbiert als aus Nudeln. Somit ist die von uns verwendete Stärkeform aus Leinsamenbrot nicht unbedingt geeignet, um die anderswo ausführlich belegten Unterschiede, die der Fasergehalt, mehr jedoch noch die Kohlenhydrat-Matrix und die Zusammensetzung der Gesamtnahrung, auf die Kohlenhydratresorption hatten, nachzuweisen. Es ging uns ja auch nur am Rande um diese Frage; die beiden Frühstücksformen waren gewählt worden, um ein für Diabetiker übliches und für sinnvoller als reine Glucose oder reine, rasch resorbierbare Stärke gehaltenes Kohlenhydrat (Vollkorn-Leinsamenbrot) zu vergleichen. Die von BANTLE vorgelegten Ergebnisse ließen

sich somit in kleinerem Rahmen hier bestätigen:

Die Resorption von Glucose war aus einer rasch resorbierbaren Stärkeform (Maisbrei) nur geringfügig rascher und vollständiger erfolgt als aus einer faserreichen Brotmahlzeit, die beobachtete Differenz von 11.7%, um die die postprandialen Blutglucosemaxima unter der Breimahlzeit stärker anstiegen, war nicht statistisch signifikant.

Die im Anschluß an die Arbeit von BANTLE entstandene Diskussion um gewisse diätetische Empfehlungen an Diabetiker wird durch dieses Ergebnis unterstrichen: Es erscheint fraglich, ob durch Glucose, wie bei BANTLE, und rasch aufschliessbare Stärkeformen, wie bei unserer Breimahlzeit, tatsächlich eine schnellere und umfassendere Resorption von Kohlenhydraten erfolgt als unter einer Brotmahlzeit (bei uns ein Leinsamenvollkornbrot).

Der Schwerpunkt der Untersuchung lag jedoch im Wirksamkeitsnachweis des Alpha-Amylase-Hemmstoffs **Tendamistat** unter Kliniksbedingungen an Typ-II-Diabetikern.
Dabei zeigte sich sowohl im Vergleich der einzelnen Meßpunkte, als auch im Vergleich der maximalen Blutglucoseanstiege, als auch im Vergleich der Flächen unter den Blutglucose-Kurven ein deutlicher Effekt i. S. einer Senkung der postprandialen Blutglucosewerte.
Der Unterschied war bei dem Breifrühstück noch ausgeprägter als bei dem Brotfrühstück.

Diese Differenz kann, da beim Vergleich beider Placebo-Versuche, wie ausgeführt, kein Unterschied zwischen den beiden Frühstücksarten beobachtet wurde, nur auf die intensivere Durchmischung der Substanz mit dem Substrat der Amylase-Aktion zurückgeführt werden. Nur wenn der

Amylase-Hemmstoff mit der Nahrung intensiv vermischt wird, kann er seine blockierende Wirkung auf die Alpha-Amylase entfalten; dies scheint einer der Gründe, warum in anderen Arbeiten (14,23,54,65,) keine Wirkung einer zudem noch erheblich weniger wirksamen Substanz (Phaseolamin) nachzuweisen war. Dies ist zugleich ein noch nicht ganz gelöstes Problem beim therapeutischen Einsatz der Substanz, die ihre Akzeptanz behindern könnte.

Im Gegensatz zu unseren positiven Resultaten hatten frühere Studien mit anderen Amylasehemmstoffen nicht sehr überzeugende Resultate erbracht.

Die Gruppe um PULS und SCHMIDT, der wesentlich das Verdienst zukommt, das wissenschaftliche Interesse auf diese Substanzgruppe gerichtet zu haben, gab aufgrund mangelnder Wirksamkeit die Arbeit an α-Amylase-Hemmern auf und wendete sich erfolgreich der Suche nach einem wirksamen Glucosidasehemmstoff zu (94).

In der Angelsächsischen Literatur machte sich aufgrund der Ergebnisse von BO-LINN (14,42)u. anderen die Auffassung breit, "Starch-Blockers are ineffective in man". Die Argumente, die gegen die Wirksamkeit von α-Amylase-Hemmstoffen und dann auch gegen ihren therapeutischen Nutzen vorgebracht wurden, waren:

- Bei unserer, relativ sacharosereichen Kost sei es nicht erfolgversprechend, nur die Stärkeverdauung zu hemmen, da der zu verhindernde postprandiale Blutzuckeranstieg durch die ungehemmt zur Spaltung kommende Sacharose bewirkt wird. Dies mag erklären, warum eine der wenigen positiven Studien mit

α-Amylase-Hemmstoffen aus Japan kommt, wo eine Disaccharid-arme Diät eingehalten wird (94).

- Die Argumente von BO-LINN et al. bezogen sich im Grunde nur auf die leicht erklärliche Tatsache, daß es durch Hemmstoffe der Stärkeverdauung "nur" zu einer Verzögerung, nicht jedoch zu einer Verhinderung der Kohlenhydratresorption kommt. BO-LINN stellte fest, daß es durch Amylase-Hemmstoffe nicht zu einer Ausscheidung von mehr Kalorien per Faeces kommt. (14,103)

- Allgemein wurde gegen die Substanzgruppe eingewandt, sie seien, selbst wenn wirksam, nur ein schlechtes medikamentöses Gewissen für eine nicht eingehaltene Diabetes-Diät (z.B. Argumentation der Zeitschrift "Arzneitelegramm").

Diesen Argumenten kann entgegen gehalten werden:

Wenn die Auffassung, der diabetischen Angiopathie liege eine schlechte Blutzuckerregulation ursächlich zugrunde, stimmt, und wenn die Unfähigkeit, die bei unserer Ernährung postprandial auftretenden Blutzuckerspitzen effektiv zu beantworten, einer der Grundzüge der diabetischen Stoffwechselstörung ist, dann ist es äußerst erfolgversprechend, auf jedem möglichen Weg die Resorptionskurve aufgenommener Kohlenhydrate abzuflachen. Dies kann geschehen durch eine konsequent faserreiche Kost und durch die Anwendung von Hemmstoffen der Stärkeverdauung.

Da eine konsequent faserreiche Diät den Ernährungsgewohnheiten in den westlichen Kulturen sehr entgegengesetzt ist, läßt sie sich auch nicht ohne weiteres verordnen. Es wird nur ein Teil der Patienten zu einer Ernährungsumstellung bereit sein, und diese wird nicht vollständig sein. Es ist nicht einzusehen, warum zur

Unterstützung einer solchen Diät nicht die ganze, absehbare Palette möglicher Hemmstoffe der Kohlenhydratresorption, die man besser Verzögerungsstoffe nennen sollte, eingesetzt werden kann:

- die Geliermittel, die zur funktionellen Dickenzunahme der schlecht durchmischten, epithelnahen Schicht im Dünndarm und damit zur erschwerten Diffusion von Oligo- und Disacchariden führen und

- die α-Amylasehemmer und Glucosidasehemmer, die an zwei verschiedenen funktionellen Orten, nämlich einmal im gut durchmischten zentralen Lumen (α-Amylase-Hemmer) und zum anderen am Epithel (Glucosidase-Hemmer) wirken.

Die Vorgänge im Dünndarm und im Dickdarm, die zur Aufnahme von Kohlenhydraten führen, sind wesentlich komplizierter, als früher angenommen wurde.

Insbesondere sind die quantitativen und qualitativen Möglichkeiten der bakteriellen Dickdarmflora, schon physiologischerweise in den Dickdarm gelangende Kohlenhydrate auf verschiedenen Stoffwechselwegen zu verarbeiten, sich an unterschiedliche Substratangebote anzupassen, in ihrem Umfang noch gar nicht abzuschätzen. So können diätetische Extreme zwischen Eskimos auf der einen und gewissen, rein vegetarisch-faserreich sich ernährenden Stämmen auf der anderen Seite des Ernährungsspektrums erklärt werden (60). Auch sind keinesfalls alle Stoffwechselschritte der Bakterien mit der Produktion von H_2 verbunden. Warum der eine Patient somit eine Malabsorption, eine Flatulenz, einen Meteorismus entwickelt und der andere nicht, könnte sich Unterschieden in der Stoffwechselfabrik Dickdarm von Person zu Person verdanken. Nicht

anzunehmen ist allerdings, daß in der Regel sich durch Stärkeblocker eine calorische Malabsorption erzielen lasse.

Das Argument, die Glucosidase-Hemmstoffe seien effizienter als α-Amylase-Hemmstoffe, da sie an der Endstrecke der Kohlenhydratzerlegung, nämlich bei den Disaccharidasen, angreifen, ist nur auf den ersten Blick überzeugend. Die Vorgänge im Darm sind komplexer als die Reaktionsformel der Kohlenhydratzerlegung dies verrät: zwischen dem Schritt der Amylase-Hydrolyse und der Sacharasenwirkung im Darmlumen liegt eine funktionelle Schicht erschwerter Diffusion, die bei von der Viskosität des Chymus und der Osmolarität des Darminhalts abhängt. Damit ist der Wirkort eines Amylase-Hemmstoffes ein funktionell anderer als der eines Glucosidase-Hemmstoffes.

Gegen die Ergebnisse bisheriger Studien mit α-Amylase-Hemmstoffen wurde vor allem eingewandt, daß die dort verwendeten Substanzen nur schwache und zum Teil im alkalischen Milieu wenig effektive Hemmstoffe waren. Der von uns eingesetzte Hemmstoff war dagegen ein im Vergleich zu Phaseolamin um das mindestens 1ooofache wirksamerer, säurestabiler und, für einen Hemmstoff von Proteincharakter wichtig, Protease-stabiler Stoff.

Ergebnisse bei der H_2-Messung in der Atemluft

Während die Ergebnisse der Blutglucose-Messung klar die Wirksamkeit der Substanz zeigten, sind die Ergebnisse der H_2-Messung in der Atemluft schwieriger zu beurteilen.

Erwartungsgemäß kam es unter einem Breifrühstück zu einer nahezu flachen H_2-Kurve, das heißt, ein sich in einem meßbaren Anstieg von Wasserstoff niederschlagender Übertritt von Kohlenhydraten in den Dickdarm trat unter dieser rasch und vollständig resorbierbaren Kohlenhydratform nicht auf.

Demgegenüber wurde unter einem Brotfrühstück mit einer Kohlenhydratapplikationsform mittlerer Resorbierbarkeit (Leinsamenbrot) erwartungsgemäß ein deutlicher Anstieg ab der 4. Stunde beobachtet.

Hier kam es also schon beim Placebo zu einem Übertritt von Kohlenhydraten in das Colon, und die anfallende Menge war ausreichend, um einen H_2-Anstieg zu bewirken. Auch der Zeitpunkt des H_2-Anstiegs nach 4 Stunden deckt sich mit den Beobachtungen von READ (101) unter einer bohnenhaltigen Mischmahlzeit.

Zieht man eine Untersuchung von CASPARY (25) zum Vergleich heran, so wird unter einem Disacharid eine flache H_2-Kurve als Basiskurve erzielt, und unter einem nicht resorbierbaren Zucker wie Lactulose ein reproduzierbarer Anstieg.

Sowohl mit dem H_2-Atemtest (3) als auch in Perfusionsstudien (16) konnte der Übertritt von Kohlenhydraten in das Colon nachgewiesen werden, wo eine Verstoffwechselung durch Darmbakterien zu CO2, H_2 und kurzkettigen Fettsäuren erfolgt; letztere stehen dem Organismus als Energiequelle zur Verfügung.

Ergebnisse der H_2-Messung in der Atemluft nach Gabe des α-Amylasehemmstoffes Tendamistat

Bei einer Resorptionsverzögerung oder Resorptionshemmung von Kohlenhydraten muß mehr Kohlenhydrat ins Colon gelangen, somit der Anfall von H_2 größer werden. Ein indirekter Wirksamkeitsnachweis einer die Kohlenhydratresorption hemmenden Substanz besteht somit im zu fordernden Anstieg der H_2-Produktion.
Dieser geht mit der Nebenwirkung einer subjektiv vermehrten Gasbildung (Meteorismus, Flatulenz) einher. So konnte CASPARY (25) eine fast quantitative Korrelation zwischen der Menge zugeführter Disacharide und der H_2-Konzentration in der Atemluft nachweisen, wenn die Glucose-Resorption aus Saccharose durch den Disaccharidase-Hemmstoff Acarbose gehemmt war:

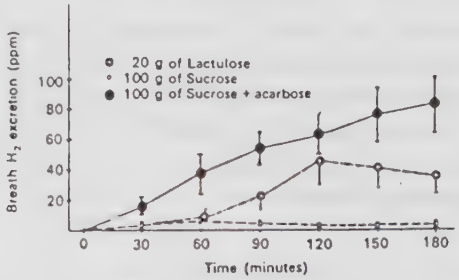


Abb.17 H_2-Ausscheidung in der Atemluft bei gesunden Probanden nach oraler Zufuhr von 1oo g Saccharose, 1oo g Sacharose und 2oo mg Acarbose sowie 2o g Lactulose (nach 25).

Auch hier war der Einfluß der Passagezeit erkennbar, der bei unserer Untersuchung zu einem H_2-Anstieg in der 4. Stunde führte, während bei der flüssigen Kohlenhydratform (Sacharose=Sucrose), die CASPARY verwandte, ein prompter H_2-Anstieg auftrat.

Bei unserer Untersuchung mit dem α-Amylase-Hemmstoff Tendamistat kam es beim Vergleich zwischen Placebo und der Substanz unter einem Breifrühstück zu einem ab der 5. Stunde statistisch signifikanten Unterschied, also zu dem zu erwartenden Ergebnis. Gegenüber der fast flachen H_2-Kurve unter dem Breifrühstück fand hier also ein Übertritt von Kohlenhydraten ins Colon statt.

Demgegenüber war unter einem Brotfrühstück, unter dem es ja auch schon ohne Hemmstoff der α-Amylase zu einem meßbaren Übertritt von Kohlenhydraten ins Colon kam, die Zugabe des Hemmstoffes nicht mehr von einer statistisch signifikanten Zunahme der H_2-Produktion begleitet.
Wenn auch die Mittelwerte der H_2-Produktion konstant höher lagen, wenn das Brot mit dem Hemmstoff gegeben wurde, so sind die Ergebnisse der H_2-Produktion deutlich weniger eindrucksvoll als etwa unter Acarbose.

Hierfür gibt es eine Reihe von Erklärungen:

Einmal war in der untersuchten Population von 12 Patienten eine große Streuung der Wasserstoffproduktion schon unter Brot zu beobachten: neben "guten" Gasproduzenten hatten einige Patienten keinen nennenswerten Anstieg der H_2-Produktion.

Hier bestehen offensichtlich ganz erhebliche individuelle Unterschiede, sowohl in der Menge ins Colon übertretender Kohlenhydrate und dann vor allem in der Rate und Schnelligkeit der fermentativen bakteriellen Verstoffwechselung. Diese Unterschiede mögen bei der

bekannten diabetischen viszeralen Neuropathie, die über Unterschiede der Motorik auch zu Unterschieden in der Schnelligkeit der Resorptionsvorgänge führen kann, noch ausgeprägter sein, als in einer gesunden, mobilen Versuchspopulation.

Dem entsprach, daß bei unseren Patienten nicht mit vergleichbarer Konstanz die von der Acarbose geklagten Nebenwirkungen (Meteorismus, Flatulenz) auftraten.

Es gibt jedoch noch andere mögliche Erklärungen für die Unterschiede in der Gasproduktion zwischen Acarbose und Tendamistat: Die H_2-Produktion findet beim Übertreten von Disacchariden und Oligosacchariden sicherlich schneller und zeitlich komprimierter statt als bei der bakteriellen Fermentation höhermolekularer Stärke. Das Verschwinden der Nebenwirkung "Gasproduktion" unter längerer Gabe der Acarbose wird damit erklärt, daß distale Dünndarmabschnitte die Funktion wiedergewinnen, die weiter proximal nicht resorbierten Oligo- und Disaccharide aufzunehmen. Was eigentlich das Schicksal der proximal nicht gespaltenen Stärke unter dem Hemmstoff Tendamistat ist, wieviel Stärke durch nachgeschobene Amylase doch noch hydrolysiert und weiter distal resorbiert wird, ist noch nicht untersucht. Damit und mit den wechselnden Stoffwechselschritten der Bakterien, die durchaus nicht konstant H_2 produzieren, ließe sich das Fehlen eines deutlicheren Effektes auf die H_2-Produktion bei der relativ kleinen Zahl von nur 12 Patienten erklären.

5. Zusammenfassung

An zwölf Typ-II-Diabetikern wurde die Wirksamkeit eines neuen potenten α-Amylasehemmstoffes von Polypeptid-Charakter (TENDAMISTAT) überprüft. Er erwies sich, gemessen an den postprandialen Blutglukosewerten, als wirksam bei der Senkung der Glucoseresorption sowohl nach einem rasch resorbierbaren Kohlenhydrat (Brei aus Maismehl) als auch nach einem Kliniksüblichen Frühstück für Diabetiker (Leinsamenvollkornbrot).

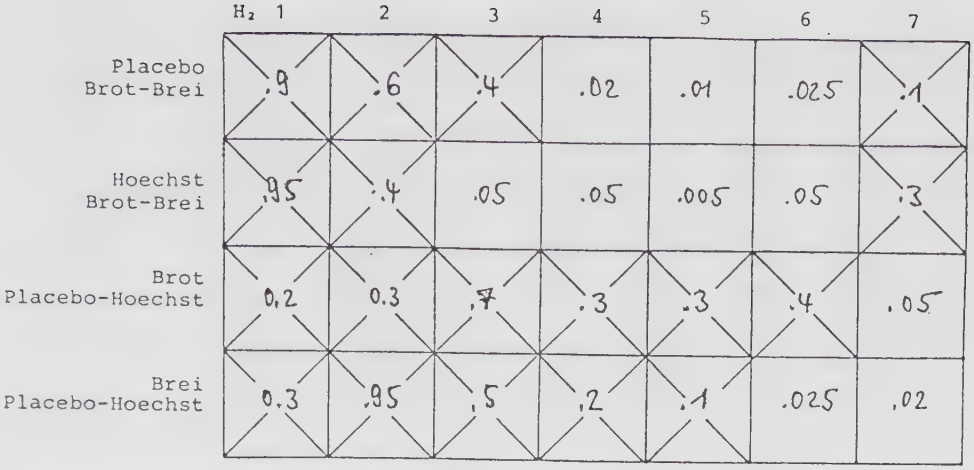
Als zweiter Parameter der Wirksamkeit wurde die H_2-Konzentration in der Atemluft gemessen. Unter einem Breifrühstück kam es nicht zu einem Anstieg, während unter dem Vollkornbrot ein zu erwartender Anstieg nach vier Stunden eintrat. Gegenüber Placebo führte die Substanz TENDAMISTAT zu einem signifikanten Anstieg der H_2-Produktion nur bei dem Breifrühstück, bei dem Brotfrühstück war der Unterschied zu Placebo nicht mehr signifikant verschieden. Insgesamt war die H_2-Produktion deutlich geringer als unter dem Glucosidase-Hemmstoff Acarbose beobachtet worden war.

Mit dem TENDAMISTAT liegt somit ein effizientes Prinzip zur Hemmung der Kohlenhydratresorption bei mit oralen Sulfonylharnstoffen mäßig eingestellten Typ-II-Diabetikern vor.

Anhang 1.

P-Werte für die einzelnen Zeitpunkte im Vergleich der Blutglukose-Konzentationen zwischen den Variablenpaaren Verum-Placebo, Brot-Brei; nach dem Student-t-Test gewähltes Signifikanzenniveau $\alpha \leqq 5\%$

	Zeit in h nach Frühstück: -15	+15	+30	+45	+60	+90	+120	+150	+180	+210
Placebo: Brot-Brei	.5	.4	.9	.99	.6	.6	.7	.7	.6	.7
Hoechst: Brot-Brei	.2	.4	.6	.6	.01	.025	.005	.05	.05	.6
Brot: Placebo-Hoechst	.2	.005	.001	.005	.005	.01	1	.05	.1	.3
Brei: Placebo-Hoechst	.7	.7	.005	.001	.001	.001	.001	.005	.01	.1



Anhang 2.

P-Werte für die einzelnen Zeitpunkte im Vergleich der H_2-Atemluft-Konzentrationen zwischen den Variablenpaaren Verum-Placebo, Brot-Brei;
nach dem Student-t-Test gewähltes Signifikanzniveau $\alpha \leqq 5\%$

L I T E R A T U R :

1 AKAZAWA (nicht publiziert), angegeben in:
PULS, H., H.BISCHOFF, H.SCHUTT:
Pharmacology of Amylase- and Glucosidase-Inhibitors.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983

2 American Diabetes Association, Special Report:
Principles of nutrition and dietary recommendations for individuals with diabetes mellitus.
Diabetes Care 2 (1979), 520 - 523

3 ANDERSON, J.W., A.S. LEVINE, M.D. LEVITT:
Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour.
New Engl. J. Med. 3o4 (1981), 891-892

4 ANDERSON, J.W., K. WARD:
Long-term effects of high carbohydrate, high fiber diets on glucose and lipid metabolism: A preliminary report on patients with diabetes.
Diabetes Care 1 (1978), 77-82

5 ANDERSON, J.W., W.L. CHEN:
Plant fiber carbohydrate and lipid metabolism.
Amer. J. clin. Nutr. 32 (1979), 346 - 363

6 ANDERSON, J.W., K. WARD:
High carbohydrate high fiber diets for insulin-treated men with diabetes mellitus.
Amer. J. clin. Nutr. 32 (1979), 2312-2321

7 ANDERSON, J.W.:
High carbohydrate, high fiber diets for patients with diabetes.
In: Camerini-Davalos, R.A., B.A. Hanover (eds.): Treatment of Early Diabetes.(1981) Plenum Press, New York (pp. 263-273)

8 ANON, I.:
Much interest in new "starch blockers".
Pharm.J. 229 (1982), 124

9 ARGENZIO, R.A.:
Short-chain fatty acids and the colon.
Digestive Diseases and Sciences 26 (1981), 97 - 99

10 ASCHAKER, H., L. VERTESY, G. BRAUNITZER:
Die Sequenz des a-Amylase-Inhibitors Hoe 467 (a-Amylase-Inaktivator Hoe 467a) aus Streptomyces tendae 4158.
Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 362 (1981), 465-467

11 BANTLE, J.P., D.C. LAINE, G.W. CASTLE et al:
Postprandial Glucose and Insulin Responses to Meals Containing Different Carbohydrates in Normal and Diabetic Subjects.
New Engl. J. Med. 3o9 (1983), 7 - 12

12 BENNET, P.H., N.B. RUSHFORTH, M. MILLER, P.M. Le COMPTE:
Epidemiologic studies of diabetes in the Pima Indians.
Rec. Progr. Horm. Res. 32 (1976), 333

13 BLOOM, S.R.:
Endocrinology of nutrient entry.
In: Creutzfeld, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic disease.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983

14 BO-LINN, G.W., C.A. SANTA ANA, St.G. MORAWSKI, J.S. FORDTRAN:
Starch blockers - their effect on caloric absorption form a high starch meal.
New Engl. J. Med. 3o7 (1982), 1413-1416

15 BOND, J.H., M.D. LEVITT:
Fate of soluble carbohydrate in the colon of rats abdomen.
J. clin. Invest. 57 (1976), 1158 - 1164

16 BOND, J.H., M.D. LEVITT:
Quantitative measurement of lactose absorption.
Gastroenterology 7o (1976), 1o58-1o62

17 BOND, J.H., B.E. CURRIER, H. BUCHWALD, M.D. LEVITT:
Colonic conservation of malabsorbed carbohydrate.
Gastroenterology 78 (198o), 444-447

18 BOND, J.H., LEVITT, M.D.:
Use of pulmonary hydrogen (H2) measurements to quantitate carbohydrate asorption.
Study of partially gastrectomised patients.
J. Clin. Invest 51 (1972), 1219-1225

19 The Nutrition Sub-committee of the British Diabetic recommendations for diabetes for the 198o's.
Hum. Nutr.: Appl. Nutr. 36A (1982), 378-394

20 BRUNZELL, J.D., R.L. LERNER, W.R. HAZARD, D. PORTE, E.L. BIERMAN:
Improved glucose tolerance with high carbohydrate feeding in mild diabetes.
New Engl. J. Med. 284 (1971), 521 - 524

21 BUENO, L., F. PRADDAUDE, J. FIORAMONTI, Y. RUCKEBUSCH:
Effect of dietary fiber on gastrointestinal motility and jejunal transit time in dogs.
Gastroenterology 8o (1981), 7o1 - 7o7

22 Special Report Committee.
Guidelines for the nutritional management of diabetes mellitus: A special report form the Canadian Diabetes Association.
J. Canad. Dietet. Ass. 42 (1981), 11o-118

23 CARLSON, G.L., B.U.K. LI, P. BASS, W.A. OLSEN:
A bean a-Amylase inhibitor formulation (starch blocker) is ineffective in man.
Science 219 (1983), 393 - 395

24 CASPARY, W.F.:
Biguanides and intestinal absorptive function.
Acta Hepato-Gastroenterol. 24 (1977), 473 - 48o

25 CASPARY, W.F.:
Sucrose malabsorption in man after ingestion of alpha-glucoside hydrolase inhibitor.
Lancet I (1978), 1231 - 1233

26 CASPARY, W.F.:
Die Bedeutung des Colons als Energieverwerter.
Dtsch.Med.Wschr. 1o6 (1983), 713-716

27 CASPARY, W.F.:
Delaying of carbohydrate absorption by glucosidase inhibitors.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983), 87-96

28 CASPARY, W.F.:
Breath tests.
In: Russell, R.I. (Eds.): Clinics in Gastroenterology.
Vol. 7, No. 2 (Saunders: London 1978), 351-374

29 CASPARY, W.F.:
Bacterial fermentation of carbohydrate within the gastrointestinal tract.
In: Read, N.W. (Ed.): Diarrhoea. New insights, clinical research, Revue
Vol. 1 (Janssen Research Foundation 1981), 1o7-111

30 CASPARY, W.F.:
Neues therapeutisches Prinzip in der Behandlung des Diabetes mellitus: a-Glucosidaseninhibition durch Acarbose.
Inn. Med. 9 (1982), 69 - 71

31 CHRISTOFIDES, N.D., R.G. LONG, M.L. FITZPATRICK,
G.P. Mc GREGOR, S.R. BLOOM:
Effect of motilin on the gastric emptying of glucose and fat in humans.
Gastroenterology 8o (1981), 456 - 46o

32 CHRZASZCZ, T., T. JANICKI:
"Sisto-Amylase", ein natürlicher Paralysator der Amylase.
Biochem. Z. 26o (1933), 354-368

33 COHEN, M., V.W. LEONG, E. SALMON, F.I.R. MARTIN:
The role of guar and dietary fibre in the management of diabetes mellitus.
Med.J.Aust. 1 (198o), 59-61

34 CRAPO, P.A., J.M. OLEFSKY:
Food Fallacies and Blood Sugar
New Engl. J. MEd. 3o9 (1983), 44-45

35 CREUTZFELDT, W. (Ed.):
Proc. 1st International Symposium on Acarbose,
Montreux, Oct. 8-1o, 1981
Excerpta Medica, Amsterdam, ICS 594

36 CREUTZFELDT, W., U.R. FÖLSCH (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle
in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983

37 CREUTZFELDT, W.:
The Incretin Concept today.
Diabetologica 12 (1976), pp. 75

38 CUMMINGS, J.H.:
Short chain fatty acids in the human colon.
Gut 22 (1981), 763 - 779

39 CUMMINGS, J.H., A.M. STEPHEN:
The role of dietary fibre in the human colon.
Canad. med. Ass. J. 123 (198o), 11o9 - 1114

40 DiMAGUO, E.P., W.H.J. SUMMERSKILL:
Relations between pancreatic enzyme outputs
and malabsorption in severe pancreatic
insufficiency.
New Engl. J. Med. 288 (1973), 813-815

41 DRAEGER, K.E., L. VERTESY, H.G. GRIGOLEIT:
Starch Blockers (Letter)
Lancet I (1983), 354-355 (Febr.)

42 DREW, R.H.:
Whatever happened to starch blockers ?
NC Med.J. 44 (1983), 498

43 ELSENHANS, B., W.F. CASPARY:
Einfluß von Ballaststoffen auf die Funktion des Dünndarms.
In: Handbuch der Inneren Medizin, Dünndarm.
Hrsg. W.F. Caspary
Berlin-Heidelberg: Springer, Bd.III - 3A (1983)

44 ELSENHANS, B., R. BLUME, W.F. CASPARY:
Unterschiedlicher Einfluß mikrobiell abbaufähiger und inerter Quellstoffe bei Langzeitfütterung auf ernährungsphysiologische und gastrointestinale Parameter bei Ratten.
Z. Gastroenterol. 17 (1979), 595 - 596

45 ELSENHANS, B., R. BLUME, W.F. CASPARY:
Long-term feeding of unavailable carbohydrate gelling agents. Influence of dietary concentration and microbiological degradation on adaptive response in the rat.
Amer.J.Clin.Nutr.34 (1981), 1837 - 1848

46 ELSENHANS, B., U. SÜFKE, R. BLUME,
W.F. CASPARY:
The influence of carbohydrate gelling agents on rat intestinal transport of monosaccharides and neutral amino acids in vitro.
Clin.Sci. 59 (1980), 373 - 380

47 ELSENHANS, B., U. SÜFKE, R. BLUME,
W.F. CASPARY:
In vitro inhibition of rat intestinal surface hydrolysis of disaccharides and dipeptides by guaran.
Digestion 21 (1981), 98 - 103

48 ELSENHANS, B., J. PETERS, R. BLUME, B. LEMBCKE,
W.F. CASPARY:
Beeinflussung der fäkalen Steroidausscheidung bei Ratten durch verschiedene Quellstoffe und die Auswirkungen auf Serumlipidwerte.
Ernährungsumschau 29 (1982), 219 - 220

49 ELSENHANS, B.:
Pharmacology of carbohydrate gelling agents.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983), 29 - 43

50 FÖLSCH, U.R.:
Delaying of carbohydrate absorption by a-amylase inhibitors.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983), 79 - 85

51 FÖLSCH, U.R., N. GRIEB, W.F.CASPARY, W. CREUTZFELDT:
Influence of short- and long-term feeding of an a-amylase inhibitor (BAY e 4609) on the exocrine pancreas of the rat.
Digestion 21 (1981), 74-82

52 FÖLSCH, U.R.:
Therapeutic potential of a-glucosidase-inhibitors.
Hepato-Gastroenterology 29 (1982), 47-48

53 FÖLSCH, U.R., N. GRIEB, W.F. CASPARY, H. FRERICHS, W. CREUTZFELDT:
Insulin-, DNS-, Protein- und Enzymgehalt des Pankreas und Bürstensaumenzyme nach Kurz- und Langzeitfütterung eines a-Amylase-Inhibitors (BAY e 4609).
Z.Gastroent. 14 (1976), 25o-251

54 GARROW, J.S. et al:
"Starch Blockers" are ineffective in man.
Lancet I (1983), 6o - 61

55 GRAY, G.M.:
Carbohydrate Digestion and Absorption.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983), 7 - 11

56 GRAY, G.M.:
Carbohydrate digestion and absorption. Role of the small intestine.
New Engl. J. Med. 292 (1975), 1225 - 123o

57 GRIES, F.A., D. GRÜNEKLEE, H. DROST:
On the effects of glucosidase inhibitors in diabetes mellitus.
Front.Horm.Res.7 (1980), 265-275

58 GRIES, F.A., J. HESSING, D. GRÜNEKLEE, H. DAWEKE, H. FRERICHS, K. JAHNKE, H.D. MISS, H. OTTO und C. ZUMFELDE:
Einfluß eines Amylase-Inhibitors auf die Stärketoleranz.
Kongreß der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Bad Nauheim (1972), Vol. 7, pp. 68-74

59 GROSS, R.:
Resorptionsverzögerung als viertes therapeutisches Prinzip der Diabetesbehandlung
Deutsches Ärzteblatt 80 (1983), 44-45

60 GROSSKLAUS, R.:
Energy Gap ?
Nutrition Research 3 (1983), 595-604

61 HILLEBRAND, I., K. BOEHME, G. FRANK, H. FINK, P. BERCHTOLD:
Effect of the glucosidase inhibitor acarbose on postprandial blood glucose, serum insulin and triglyceride levels in normal and overweight subjects.
In: Creutzfeldt, W. (Ed.):
Proc. 1st International Symposium on Acarbose, Montreux, Oct. 8-10, 1981
Excerpta Medica, Amsterdam, ICS 594

62 HILLEBRAND, I., R. AUBELL, K. BOEHME, L.O. UTTENTHAL, S.R. BLOOM, P. BERCHTOLD:
Long-term treatment of diabetes with acarbose, a glucosidase inhibitor: efficacy, tolerability and effect on gastrointestinal hormones (abstr.).
Diabetologia 23 (1982), 468

63 HILLEBRAND, I., K. BOEHME, G. FRANK et al:
The effects of the alpha-glucosidase inhibitor BAY g 5421 (acarbose) on meal-stimulated elevations of circulation glucose, insulin and triglyceride levels in man.
Res.Exp.Med. 175 (1979), 81 - 86

64 HILLEBRAND, I., K. BOEHME, G. FRANK et al:
The effects of the alpha-glucosidase inhibitor BAY g 5421 (acarbose) on postprandial blood glucose, serum insulin and triglyceride levels. Dose-time-relationships in man.
Res.Exp.Med. 175 (1979), 87 - 94

65 HOLLENBECK, C.B., A.M. COULSTON, R. QUAN et al.:
Effects of a commercial starch blocker preparation on carbohydrate digestion and absorption.
Am. J. Clin. Nutr. 38 (1983), 498 - 503

66 JENKINS, D.J.A., A.R. LEEDS, M.A. GASSULL, T.M.S. WOLEVER, D.V. GOFF, K.G.M.M. ALBERTI, T.D.R. HOCKADAY:
Unabsorbable carbohydrates and diabetes: decreased postprandial hyperglycaemia.
Lancet II (1976), 172 - 174

67 JENKINS, D.J.A., T.M.S. WOLEVER, T.D.R. HOCKADAY, A.R. LEEDS, R. HAWORTH, S. BACON, E.C. APLING, J. DILAWARI:
Treatment of diabetes with guar gum.
Lancet II (1977), 779-780

68 JENKINS, D.J.A., T.M.S. WOLEVER, A.R. LEEDS, M.A. GASSULL, J.B. DILAWARI, D.V. GOFF, G.L. METZ, K.G.M.M. ALBERTI:
Dietary fibres, fibre analogous and glucose tolerance: importance of viscosity.
Brit.med.J. 1 (1978), 1392 - 1394

69 JENKINS, D.J.A., T.M.S. WOLEVER, R. NINEHAM, R. TAYLOR, G.L. METZ, S. BACON, T.D.R. HOCKADAY:
Guar crispbread in the diabetic diet.
Brit.med.J. 2 (1978), 1744 - 1746

70 JENKINS, D.J.A., R. NINEHAM, C. CHADDOCK, P. CRAIG-McFEELY, K. DONALDSON, T. LEIGH, J. SNOOK:
Fibre and diabetes.
Lancet I (1979), 434 - 435 (Letter)

71 JENKINS, D.J.A., A.R. LEEDS, S.R. BLOOM, D.L. SARSON, R.H. ALBUQUERQUE, G.L. METZ, K.G.M.M. ALBERTI:
Pectin and post-gastric surgery complications: Normalisation of postprandial glucose and endocrine responses.
Gut 21 (1980), 574 - 579

72 JENKINS, D.J.A., D. REYNOLDS, B. SLAVIN, A.R. LEEDS, A.L. JENKINS, E.M. JEPSON:
Dietary fibre and blood lipids: treatment or hypercholesterolemia with guar crispbread.
Amer.J.clin.Nutr.33 (1980), 575 - 581

73 JENKINS, D.J.A., T.M.S. WOLEVER, S. BACON, R. NINEHAM, R. LEES, R. KOWDEN, M. LOVE, T.D.R. HOCKADAY:
Diabetic diets: high carbohydrate combined with high fibre.
Amer.J.clin.Nutr.33 (1980), 1729 - 1733

74 JENKINS, D.J.A., T.M.S. WOLEVER, R. NINEHAM, D.L. SARSON, S.R. BLOOM, J. AHERN, K.G.M.M. ALBERTI, T.D.R. HOCKADAY:
Improved glucose tolerance four hours after taking guar with glucose.
Diabetologia 19 (1980), 21-24

75 JENKINS, D.J.A., T.M.S. WOLEVER, R.H. TAYLOR, H. BARKER, H. FIELDEN:
Exceptionally low blood glucose response to dried beans: comparison with other carbohydrate foods.
Brit.med.J.2 (1980), 578-580

76 JENKINS, D.J.A., T.M.S. WOLEVER:
Slow release carbohydrate and the treatment of diabetes.
Proc.Nutr.Soc. 4o (1981), 227 - 235

77 JENKINS, D.J.A., T.M.S. WOLEVER, R.H. TAYLOR, H.M. BARKER, H. FIELDEN, J.M. BALDWIN, A.C. BOWLING, H.C. NEWMAN, A.L. JENKINS, D.V. GOFF:
Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange.
Amer.J.clin.Nutr. 34 (1981), 362-366

78 JENKINS, D.J.A., H. GHAFARI, T.M.S. WOLEVER, R.H. TAYLOR, H.M. BARKER, H. FIELDEN, A.L. JENKINS, A.C. BOWLING:
Relationship between the rate of digestion of foods and postprandial glycaemia.
Diabetologia 22 (1982), 45o - 455

79 JENKINS, D.J.A.:
Fiber and delyed carbohydrate absorption in man: Lente carbohydrate.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart (1983), 45 - 57

80 JOHNSON, I.T., J.M. GEE:
Effect of gel-forming gums on the intestinal unstirred layer and sugar transport in vitro.
Gut 22 (1981), 398 - 4o3

81 JOHNSON, I.T., J.M. GEE:
Influence of viscous incubation media on the resistance to diffusion of the intestinal unstirred water layer in vitro.
Pflügers Arch. 393 (1982), 139 - 143

82 KAFFARNIK (nicht publiziert), angegeben in:
Puls, H., H. Bischoff, H. Schutt:
Pharmacology of Amylase- and Glucosidase-Inhibitors.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983), 7o - 76

83 KNEEN, E., R.M. SANDSTEDT:
An amylase inhibitor from certain cereals.
J.Amer.chem.Soc. 65 (1943), 1247

84 KNEEN, E., R.M. SANDSTEDT:
Distribution and general properties of an amylase inhibitor in cereals.
Arch.Biochem. 9 (1946), 238 - 249

85 Lancet, Editorial:
The starch-blocker-idea.
Lancet (1983), 569 (March)

86 LEFEBVRE, P.J.:
Rationale for delaying or inhibiting intestinal absorption.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983), 2 - 5

87 LEMBCKE, B., S. KIRCHHOF, W.F. CASPARY:
Vereinfachte Methoden zur endexspiratorischen Wasserstoff (H2)-Analyse - klinische Erprobung zweier H2-Atemtestgeräte
Z. Gastroenterologie 21 (1983), 545-549

88 LEVITT, M.D.:
Malabsorption of starch: a normal phenomen.
Gastroenterology 85 (1983), 155

89 MARSHALL, J.J.:
a-Amylase inhibitors from plants.
In: Jeanes, A., Hodge, J. eds.:
Physiological effects of food carbohydrates.
Washington, D.C.,
American Chemical Society, 1975, 244 - 266

90 MEYER, B.H., F.O. MÜLLER, B.K. CLUR, H.G. GRIGOLEIT:
Effects of Tendamistate (a-Amylase-Inactivator) on starch metabolism.
Br.J.clin.Pharmac. 16 (1983), 145 - 148

91 OTTO, H., C. ZUMFELDE, K. JAHNKE, H.D. MISS, H. FRERICHS, H. DAWEKE, D. GRÜNKLEE, J. HESSING, F.A. GRIES:
Wirkung eines Amylaseinhibitors (BAY d 7791) auf Blutglucose und Seruminsulin nach Verabfolgung stärkehaltiger Nahrungsmittel.
Kongreß der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Bad Nauheim (1972), Vol.7, pp. 68-74

92 PERMAN, J.A., S. MODLER:
Hydrogen (H2) and methane (CH4) are products of glycoprotein catabolism by colonic flora (abstr.).
Gastroenterology, 8o (1981), 1251

93 PITT, P., K.M. De BRUIJN, M.F. BEECHING, E. GOLDBERG, L.M. BLENDIS:
Studies on breath methane: The effect of ethnic origins and lactulose.
Gut 21 (198o), 951 - 959

94 PULS, W., H. BISCHOFF, H. SCHUTT:
Pharmacology of Amylase- and Glucosidase-Inhibitors.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983), 7o - 76

95 PULS, W.:
Zur Inhibition intestinaler Glucosidasen. - Ein neues Prinzip zur Prävention und Therapie von kohlenhydratabhängigen Stoffwechselerkrankungen.
Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf, 198o

96 PULS, W., U. KEUP, H.P. KRAUSE, K. O'DEA, R. SITT:
Pharmacological significance of alpha-amylase inhibitors.
In: Regulators of intestinal absorption in obesity, diabetes and nutrition.
Ed.: P. Berchtold, M. Cairella, A. Jacobelli, V. Silano:
Roma, Societa Editrice Universo, 1981

97 PULS, W., U. KEUP, H.P. KRAUSE, L. MÜLLER, D.D. SCHMIDT, G. THOMAS, F. TRUSCHEIT:
Pharmacology of a glucosidase inhibitor.
In: The Entero-Insular Axis,
Front Hormone Res. 7. Ed. W. Creutzfeldt,
Basel, Karger, 1980

98 PULS, W., U. KEUP, H.P. KRAUSE, G. THOMAS, F. HOFFMEISTER:
Glucosidase inhibition. A new approach to the treatment of diabetes, obesity and hyperlipoproteinaemia.
Naturwissenschaften 64 (1977), 536

99 PULS, W., U. KEUP:
Influence of an a-amylase inhibitor (BAY d 7791) on blood glucose, serum insulin and NEFA in starch loading tests in rats, dogs and men.
Diabetologia 9 (1973), 97-101

100 PULS, W., H. FRERICHS, E. GERHARDS, K.H. KOLB, G. KRONEBERG:
Pharmakologie eines neuen Antidiabetikums.
X.Symposium der Deutschen Gesellschaft für Fortschritte auf dem Gebiet der Inneren Medizin in Freiburg am 22.1o.1971

101 READ, N.W.:
Speculations on the Role of Motility in the Pathogenesis and Treatment of Diarrhoe.
Scand. J. Gastroent. 18, Supp. 84 (1983), 45 - 63

102 REGITZ, G., H. NEUBAUER, K. GEISEN, W. PFAFF:
Pharmacological Charakterization of the Novel a-Amylase-Inactivator HOE 467 from Streptomyces Tendae.
From: Regulators of intestinal absorption in obesity, diabetes and nutrition,
Siena 1980.
Roma, Soc.Ed.Universo, 1981

ROSENBERG, I.H.:
103 Starch-Blockers - still no calorie-free luch (editorial).
New.Engl.J.Med. 3o7 (1982), 1444-1445

104 RUPPIN, H., S. BAR-MEIR, K.H. SOERGEL, C.M. WOOD, M.G. SCHMITT Jr.:
Absorption of short-chain fatty acids by the colon.
Gastroenterology 78 (198o), 15oo - 15o7

105 SACHSE, B., B. WILLMS:
Effect of the alpha-glucosidase-inhibitor BAY g 5421 on blood glucose control of sulfonylurea-treated diabetics and insulin-treated diabetics.
Diabetologia 17 (1979), 287

106 SARR, M.G., K.A. KELLY, S.F. PHILLIPS:
Changes in jejunal absorption and transit during jejunal interdigestive and digestive motor states.
Gastroenterology 76 (1979), 1235

107 SAUNDERS, D.R., H.S. WIGGINS:
Conservation of mannitol, lactulose and raffinose by the human colon.
Am.J.Physiol. 241 (1981), 397-4o2

108 SCHINDLER, P.:
Enzyme inhibitors of microbial origin.
Phil.Trans.R.Soc.London 29o (198o), 291-3o1

109 SCHMIDT, D.D., W. FROMMER, B. JUNGE, L. MÜLLER, E. TRUSCHEIT, W. WINGENDER: Chemistry and biochemistry of a-glucosidase inhibitors of microbial origin. In: Regulators of intestinal absorption in obesity, diabetes and nutrition. Ed.: P.Berchtold, M.Cairella, A.Jacobelli, V.Silano. Roma, Societa Editrice Universo, 1981

110 SCHMIDT, D.D., W. FROMMER, B. JUNGE, L. MÜLLER, W. WINGENDER, E. TRUSCHEIT: a-Glucosidase inhibitors. New complex oligosaccharides of microbial origin. Naturwissenschaften 64 (1977), 535

111 SCHÖFFLING, K., I. HILLEBRAND, P.BERCHTOLD: Treatment of diabetes mellitus with the glycoside hydrolase inhibitor acarbose (Bay 851 - 21) Front Horm. Res. 7 (198o), 248 - 257

112 SCHWARTZ, S.E., G.D. LEVINE: Effects of dietary fiber on intestinal glucose absorption and glucose tolerance in rats. Gastroenterology 79 (198o), 833

113 SILANO, V.: Biochemical and nutritional significance of wheat albumin inhibitors of a-amylase. Cereal Chem. 55 (1978), 722

114 SILANO, V., F. POCCHIORI, P.D. KASARDA: Physical characteristics of a-amylase inhibitors of wheat. Biochim.biophys.Acta (Amst.) 317 (1973), 139

115 SIMPSON, H.C.R., R.W. SIMPSON, S. LOUSLEY, R.D. CARTER, M. GEEKIE, T.D.R. HOCKADAY, J.I. MANN:
A high carbohydrate leguminous fibre diet improves all aspects of diabetic control.
Lancet I (1981), 1-5

116 SMITH, C.J., BRYANT, M.P.:
Introduction to metabolic activities of intestinal bacteria.
Am.J.Clin.Nutr. 32 (1979), 149-157

117 SOERGEL, K.H.:
The role of the colon in case of inhibition of carbohydrate absorption.
In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.):
Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983), 99 - 1o3

118 STEPHEN, A.M., A.C. HADDAD, S.F. PHILLIPS:
Dietary sources of carbohydrate in the human colon.
Gastroenterology 82 (1982), 1189 - 1192

119 STEPHEN, A.M., A.C. HADDAD, S.F. PHILLIPS:
Passage of carbohydrate into the colon.
Direct measurements in humans.
Gastroenterology 85 (1983), 589 - 595

120 TAYLOR, R.H.:
Gastric emptying, fibre and absorption.
Lancet I (1979), 872 (Letter)

121 THOMPSON, D.G., D.L. WINGATE, M. THOMAS, D.G. HARRISON:
Gastric emptying as a determinant of the oral glucose tolerance test.
Gastroenterology 82 (1982), 51-55

122 TRUSCHEIT, E., W. FROMMER, B. JUNGE, L. MÜLLER, D.D. SCHMIDT, W. WINGENDER:
Chemie und Biochemie mikrobieller a-Glucosidasen-Inhibitoren.
Angew.Chemie 93 (1981), 738-755

123 VERTESY, L., V. OEDING, R. BENDER, G. NESEMANN, D. SUKATSCH, CH. ZEPF: Chemistry and biochemistry of a novel a-amylase-inactivator HOE 467, from Str. Tendae. From: Regulators of intestinal absorption in obesity, diabetes and nutrition, Siena 1980, Societa editrice. Roma, Universo, 1981.

124 WILSON, F.A., J.M. DIETSCHY: The intestinal unstirred layer: its surface area and effect on active transport kinetics. Biochim. Biophys. Acta 363 (1974), 112 - 126

125 WINGATE, D.L.: The influence of motility on absorption In: Creutzfeldt, W., U.R. Fölsch (Eds.): Delaying absorption as a therapeutic principle in metabolic diseases. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983), 13-17

126 WINGATE, D.L.: Backwards and forwards with the migrating complex. Dig.Dis.Sci. 26 (1981), 641-666

127 WINNE, D.: Unstirred layer, source of biased Michaelis constant in membrane transport. Biochim. Biophys. Acta 298 (1973), 27-31

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurtam Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Zur Wirkung eines Alpha-Amylase-Hemmstoffes (Tendamistat) auf postprandiale Blutglucose und intestinale Wasserstoffproduktion bei Typ-II-Diabetikern

in der Medizinischen Klinik II, Stadtkrankenhaus Hanau, unter Leitung von Prof.Dr.W.F.Caspary
mit Unterstützung durch Dr.E.Draeger, Abt. Klinische Forschung, Hoechst AG, Frankfurt
ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde (oder wird) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht: eingereicht zur 19. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft, 30. Mai bis 2. Juni 1984.

Frankfurt, den 19.03.84

(Unterschrift)

D a n k s a g u n g

Herrn Professor Dr. W. F. Caspary danke ich für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung bei der Durchführung der Studie und der Abfassung der Arbeit.

Herrn Dr. K. E. Draeger (Hoechst AG, Medizinische Forschung) danke ich für die Bereitstellung der Substanz und Hilfe bei der statistischen Berechnung.

L e b e n s l a u f

Am 12. Dezember 1944 wurde ich als Sohn des Diplom-ingenieurs Josef Bildstein und der Sekretärin Marianne Meckler in Feldkirch/Vorarlberg geboren.

Grundschule und humanistisches Gymnasium besuchte ich bis zum Abitur 1964.

Danach leistete ich einen 18-monatigen Wehrersatzdienst bis 1965 ab.

Ein Studium der Soziologie schloß ich nach 9 Semestern mit der Diplomprüfung (Note: gut) in Berlin ab.

Das Studium der Humanmedizin schloß ich 1976 mit dem Staatsexamen ab. Eine einjährige Medizinalassistenten-zeit führte zur Approbation 1977.

Von 1977 bis 1984 war ich Assistenzarzt im Stadtkranken-haus Hanau unter der Leitung von Prof.Dr.H.J.Becker und Prof.Dr.W.F.Caspary.

Die Anerkennung als Arzt für innere Medizin erhielt ich 1983.

Ich bin seit 1976 verheiratet mit Frau Brigitte Klein, von Beruf Diplompsychologin. Der Ehe entstammen zwei Kinder im Alter von jetzt 5 und 7 Jahren.

Ulrich Meckler

Frankfurt, 12.04.84